

# Struktur-Aktivitäts- Beziehungen in SONOGASHIRA- Kreuzkupplungsreaktionen



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs (Dr.- Ing.)

genehmigte  
Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Marc Schilz  
aus Bad Kreuznach

Referent:	Prof. Dr. H. Plenio
Korreferent:	Prof. Dr. M. Reggelin
Tag der Einreichung:	21. Februar 2014
Tag der mündlichen Prüfung:	14. April 2014

Darmstadt 2014

**D17**



---

*“So I have just one wish for you - the good luck to be somewhere where you are free to maintain the kind of integrity I have described, and where you do not feel forced by a need to maintain your position in the organization, or financial support, or so on, to lose your integrity. May you have that freedom.”*

**Richard P. Feynman**

---

---

Die vorliegende Arbeit wurde am Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und Physikalische Chemie der Technischen Universität Darmstadt unter der Leitung von Prof. Dr. H. Plenio in der Zeit von September 2008 bis Juni 2012 erstellt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

M. Schilz, H. Plenio, „A Guide to Sonogashira Cross-Coupling Reactions: The Influence of Substituents in Aryl Bromides, Acetylenes, and Phosphines”, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2798 - 2807.

---



---

## Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und all denjenigen Menschen danken, die mich während der Promotion begleitet und mit fachlichem und persönlichem Rat viel zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Insbesondere bin ich meinen Eltern zu tiefstem Dank verpflichtet, die mich immer unterstützt haben und ohne deren Einsatz das Studium in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Herbert Plenio für die Bereitstellung des spannenden Themas auf dem Gebiet der palladiumvermittelten Kreuzkupplungsreaktionen sowie seine wertvollen Anregungen und Hilfestellungen, die mir während den Forschungsarbeiten und dem Verfassen dieser Arbeit zuteil wurden.

Ein herzliches Dankeschön geht an alle ehemaligen Kollegen, welche mich über einen längeren Zeitraum der Promotion begleitet haben. Hierzu gehören Dr.-Ing. Markus an der Heiden, Dr.-Ing. Steffen Leuthäuser, Dr.-Ing. Dirk Schoeps, Dr. Volodymyr Sashuk und Dr. rer. nat. Christoph Fleckenstein, die den Arbeitskreis bereits vor längerer Zeit verlassen haben. Einen großen Dank möchte ich auch an meine Hauptvertiefungspraktikantin Dipl.-Ing. Christiane Wolff für ihr außergewöhnliches Engagement aussprechen. Meinem ehemaligen Laborpartner Dr.-Ing. Tim Vorfalt danke ich herzlich für das jederzeit sehr gute und kollegiale Arbeitsklima, die anregenden Diskussionen und seine große Hilfsbereitschaft.

Mein Dank geht weiterhin an die bestehende Arbeitsgruppe bestehend aus M. Sc. Roman Savka, Dipl.-Chem. Andreas Hegelein, M. Sc. Meike Egert, M. Sc. Jetmire Mersini, Dr. Klaus Wannowius und Dipl.-Ing. Natalie Peschek. An Natalie möchte ich ein besonderes Dankeschön für die schöne Zeit innerhalb und außerhalb des gemeinsamen Labors richten. Ein großer Dank gebührt Ellen Pfeifer für ihre immerwährend positive Ausstrahlung und die nie enden wollende Hilfe bei administrativen Problemen.

Den Mitarbeitern des Eduard-Zintl-Instituts möchte ich für ihre stetige Unterstützung danken. Hierzu gehören vor allem das Team der Chemikalienausgabe bestehend aus Annette Przewosnik und Fred Toran sowie unserem Hausmeister, Herrn Alexander Sturm. Dem Team der NMR-Abteilung des Clemens-Schöpf-Instituts für Organische Chemie und Biochemie danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Bruder Kai, der es mir während der Promotion ermöglichte, hin und wieder dem Laboralltag entfliehen zu können.

Ein letzter großer Dank gilt Natalie, die mir beim Verfassen der Dissertation durch ihre unermüdliche Diskussionsbereitschaft und ihre Hilfestellungen in allen Lebenslagen eine große Hilfe war.

---

---

## Inhaltsverzeichnis

---

Inhaltsverzeichnis	i
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	4
2.1. Katalyse	4
2.2. Palladium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen	10
2.2.1. Allgemein anerkannter Mechanismus für Kreuzkupplungsreaktionen	13
2.2.2. Raumerfüllungsgrad und Donorfähigkeit: Schlüsseleigenschaften von Phosphin-Liganden	16
2.2.3. Stabilitätsfaktoren und Oxidationsreaktionen am Phosphin	23
2.3. Die SONOGASHIRA-Reaktion	32
2.3.1. Der klassische Cu-cokatalysierte „Lehrbuch-Mechanismus“	36
2.3.2. Oxidative Addition: Der Auftaktschritt im Katalysezyklus	39
2.3.3. Transmetallierung: Die Übertragung des Nucleophils	48
2.3.4. Reduktive Eliminierung: Die Freisetzung des Kupplungsprodukts	53
2.4. Liganden in SONOGASHIRA-Reaktionen	62
3. Aufgabenstellung	82
4. Ergebnisse und Diskussion	84
4.1. Auswahl geeigneter Substituenten in Bromaromaten, Alkinen und Phosphenen	84
4.2. Festlegung der Screening-Methode: Das Multisubstrat als Hochdurchsatz-Technik	87
4.3. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in der SONOGASHIRA-Reaktion	92
4.3.1. Initiale Experimente mit stereoelektronisch variablen Katalysatoren	92
4.3.2. Bestimmung optimaler Bedingungen für Multisubstrat-Screening-Reaktionen	101
4.3.3. Der Einfluss sterischer Faktoren in Alkinen, Bromaromaten und Phosphenen	108
4.3.3.1. Screening-Reaktionen der Phenylacetylen-Serie	110
4.3.3.2. Screening-Reaktionen der 1-Ethynyl-2-ethylbenzol-Serie	114
4.3.3.3. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol-Serie	119
4.3.3.4. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol-Serie	125
4.3.3.5. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol-Serie	128
4.3.3.6. Schlussfolgerungen aus den <i>ortho</i> -Sterik Screenings	132
4.3.3.7. Screening-Reaktionen der Trimethylsilylacetylen-Serie	136
4.3.4. Der Einfluss elektronischer Faktoren in Alkinen, Bromaromaten und Phosphenen	140
4.3.4.1. Der elektronische Einfluss in Alkinen auf die Gesamtreaktion	141
4.3.4.2. Der elektronische Einfluss von Bromaromaten und Phosphenen	148
4.3.5. Alternative Tolan-Synthesen: Routen zu unsymmetrischen 1,3-Diarylacetylenen	157
4.3.6. Optimierte Syntheseprotokolle für die SONOGASHIRA-Reaktion	165
4.4. Zusammenfassung und Ausblick	169
5. Experimental Section	175
5.1. General Experimental	175
5.2. Experimental Setup of the Screening Reactions in the Steric Series	175
5.3. Gas Chromatographic Settings for Measurements in the Steric Series	176
5.4. Experimental Setup of the Screening Reactions in the Electronic Series	177

5.5. Gas Chromatographic Settings for Measurements in the Electronic Series	177
5.6. Syntheses of Compounds Described in the Doctoral Thesis	178
5.6.1. General Procedure for the Synthesis of Chlorophosphines and Phosphines	178
5.6.2. Syntheses of Alkynes and Precursors	182
5.6.3. Syntheses of 1,3,5-Substituted Aryl Bromides	188
5.6.4. Syntheses of Literature-Known SONOGASHIRA Products	189
5.6.5. Syntheses of New SONOGASHIRA Products	192
6. Appendix	197
6.1. NMR Spectra of Synthesized Compounds	197
6.1.1. Di- <i>tert.</i> -butylcyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (L15·HBF <sub>4</sub> )	197
6.1.2. Di- <i>tert.</i> -butyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]phosphonium tetrafluoroborate (L36·HBF <sub>4</sub> )	199
6.1.3. 1-(2,4,6-Triethylphenyl)ethanone (43)	201
6.1.4. 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzene (46)	202
6.1.5. 1,3,5-Triethyl-2-(phenylethynyl)benzene (69)	203
6.1.6. 2-[(2-Ethylphenyl)ethynyl]-1,3-dimethylbenzene (71)	204
6.1.7. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (72)	205
6.1.8. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (73)	206
6.1.9. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (74)	207
6.1.10. 2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-trimethylbenzene (75)	208
6.1.11. 1,3,5-Triethyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (77)	209
6.1.12. 1,3,5-Triisopropyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (78)	210
6.1.13. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (79)	211
6.1.14. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (80)	212
6.1.15. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (81)	213
6.1.16. 2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (82)	214
6.1.17. Trimethyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)ethynyl]silane (85)	215
6.2. High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) Reports of Synthesized Compounds	216
6.3. Gas Chromatographic Measurements	221
6.3.1. Retention Times of Starting Materials and Internal Standards	221
6.3.2. Retention Times in the Phenylacetylene Series	222
6.3.3. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene Series	223
6.3.4. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzene Series	224
6.3.5. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene Series	225
6.3.6. Retention Times in the Trimethylsilylacetylene Series	226
6.3.7. Retention Times in the 1-Ethynyl-2-ethylbenzene Series	227
Abkürzungsverzeichnis	229
Literaturverzeichnis	231

## 1. Einleitung

Die chemische Industrie steht hinsichtlich der immer knapper werdenden Verfügbarkeit an Rohstoffen in der Verantwortung, diese natürlichen Ressourcen möglichst effizient zu nutzen. Die bedeutsamsten Kohlenstoff-Reservoirs stellen hierbei die fossilen Energieträger Erdöl und Erdgas dar. Aus diesen Rohstoffen lassen sich mit Hilfe entsprechender industrieller Verfahren eine Reihe wertvoller Bausteine, die sogenannten „Grundchemikalien“ herstellen. Durch „Steamcracking“ werden beispielsweise hochmolekulare Verbindungen mittels Wasserdampf in kleinere Fragmente überführt, wohingegen durch „Steamreforming“ das im Erdgas enthaltene Methan in ein Gemisch aus Kohlenmonoxid und Wasserstoff, dem so genannten Synthesegas, umgewandelt wird. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen werden von der chemischen Industrie entweder direkt isoliert oder gegebenenfalls zu den gewünschten Produkten weiter umgesetzt und veredelt (siehe Abbildung 1.1).

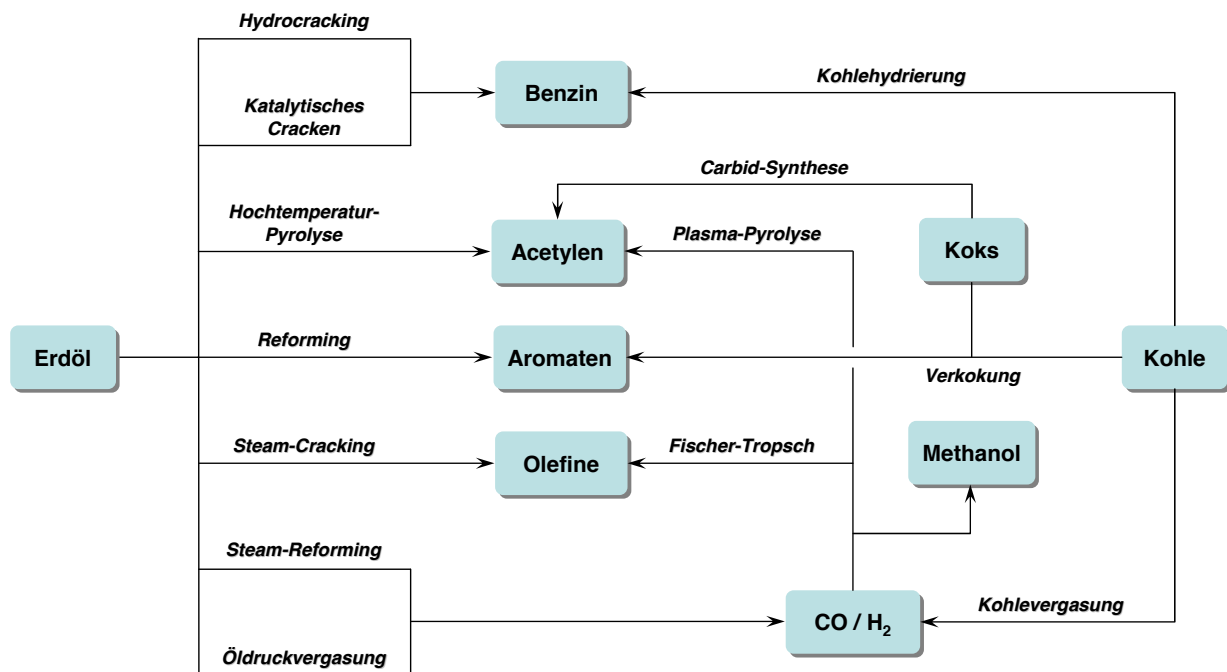


Abbildung 1.1 – Veredelungsschritte ausgehend von natürlichen Ressourcen zu den Grundchemikalien.

Aus diesem Grunde steht für die chemische Industrie die Aufgabe im Mittelpunkt, die Prozesse für diese Veredelungsschritte einerseits ökologisch vertretbar sowie andererseits ökonomisch vorteilhaft für das Unternehmen zu gestalten. Die letzte Anforderung beinhaltet konsequenterweise die Reduzierung von Syntheseschritten, um eine möglichst hohe Wertschöpfung in dieser Kette von Veredelungsprozessen zu erreichen. Eine zentrale Rolle innerhalb dieser so genannten „Wertschöpfungskette“ nimmt die Katalyse ein, da etwa 90% aller chemischen Produkte mit Hilfe eines Katalysators hergestellt werden.

---

Am Anfang der Verfahrensentwicklung bzw. -optimierung für ein Produkt steht die obligatorische Beobachtung des Marktes sowie gegebenenfalls eine Analyse bereits bestehender Anlagen zur Verfahrensoptimierung. Ist ein Markt existent, so erfolgt die Ausarbeitung der Syntheseroute, an die sich systematische Untersuchungen der eigentlichen Reaktion anschließen. In dieser Phase werden Fragen hinsichtlich geeigneter Reaktionsbedingungen beantwortet und reaktionsspezifische Daten zu Stoff- und Wärmetransport erhoben. Prinzipiell gibt es für katalytisch betriebene Verfahren zwei unterschiedliche Prozessvarianten, nämlich ob die Reaktionspartner nebst Katalysator in einer gemeinsamen (homogene Katalyse) oder in unterschiedlichen Phasen vorliegen (heterogene Katalyse). Die chemische Reaktionstechnik als Teilgebiet der Technischen Chemie entscheidet hierbei über die Auswahl des geeigneten Verfahrens. Nach Abschluss dieser systematischen Untersuchungen erfolgt die so genannte Vorprojektierung („*Basic Engineering*“), in der das Verfahren hinsichtlich Stoff- und Energiebilanz sowie ökonomischen Gesichtspunkten evaluiert wird. Erst dann kommt es zur Übertragung vom Labor- in den technischen Maßstab („*scale-up*“), an dessen Ende schließlich die exakte Dimensionierung der technischen Anlage samt Inbetriebnahme der Produktionsstätte steht. Diese Vorgehensweise in der Verfahrensentwicklung hat aus der Phase der Bewertung der unternehmerisch-wirtschaftlich interessanten Aspekte heraus eine Präferenz der heterogen katalysierten Verfahren gegenüber den homogenen Varianten erzeugt. Da die bei homogen katalysierten Reaktionen häufig eingesetzten Edelmetallkatalysatoren sehr kostspielig sind und deren Rückgewinnung auf großtechnischer Ebene ein anhängig ungelöstes Problem darstellt, verwundert es nicht, dass die meisten großtechnischen Prozesse bevorzugt heterogen katalysiert betrieben werden.<sup>[1]</sup>

Dessen ungeachtet können sich homogen katalysierte Verfahren als durchaus wirtschaftlich attraktiv erweisen. Dies ist vor allem der Fall, wenn zur gewünschten Reaktion eine im Verhältnis zum Produkt lediglich geringe Menge an Katalysatormaterial notwendig ist. Eine kleine Auswahl an homogen katalysierten Prozessen zu Zwischenprodukten in industriellem Maßstab ist in Abbildung 1.2 dargestellt. Homogene Katalysatoren erweisen sich hierbei für katalytische Umsetzungen im Allgemeinen als hochaktiv und erfordern wie bereits erwähnt meist nur recht geringe Mengen an Edelmetall. Dieser Umstand kann das der homogenen Katalyse innewohnende Problem der Rückgewinnung der wertvollen Edelmetalle zumindest zum Teil aufwiegen, da durch hinreichend leistungsfähige Katalysatoren der Verlust an wertvollem Katalysatormaterial infolge des Verbleibs im Produkt unter Umständen akzeptiert werden kann. Homogen katalysierte Reaktionen verlaufen darüber hinaus in der Regel mit einer vergleichsweise höheren Selektivität. Im Idealfall erfolgt die gewünschte funktionelle Umwandlung alleinig an der vorgesehenen Stelle im Molekül. Der Stellenwert einer hohen Selektivität wird deutlich, wenn man sich fiktiv die Synthese eines komplexen Moleküls - aus einer Vorstufe mit mehreren etwaigen reaktiven Zentren - vor Augen führt. Eine selektivere

Reaktion kann folglich einen effizienteren Herstellungsprozess ermöglichen, wenn sich dadurch Aufarbeitungsschritte zur Isolierung des Produktes vermeiden lassen.

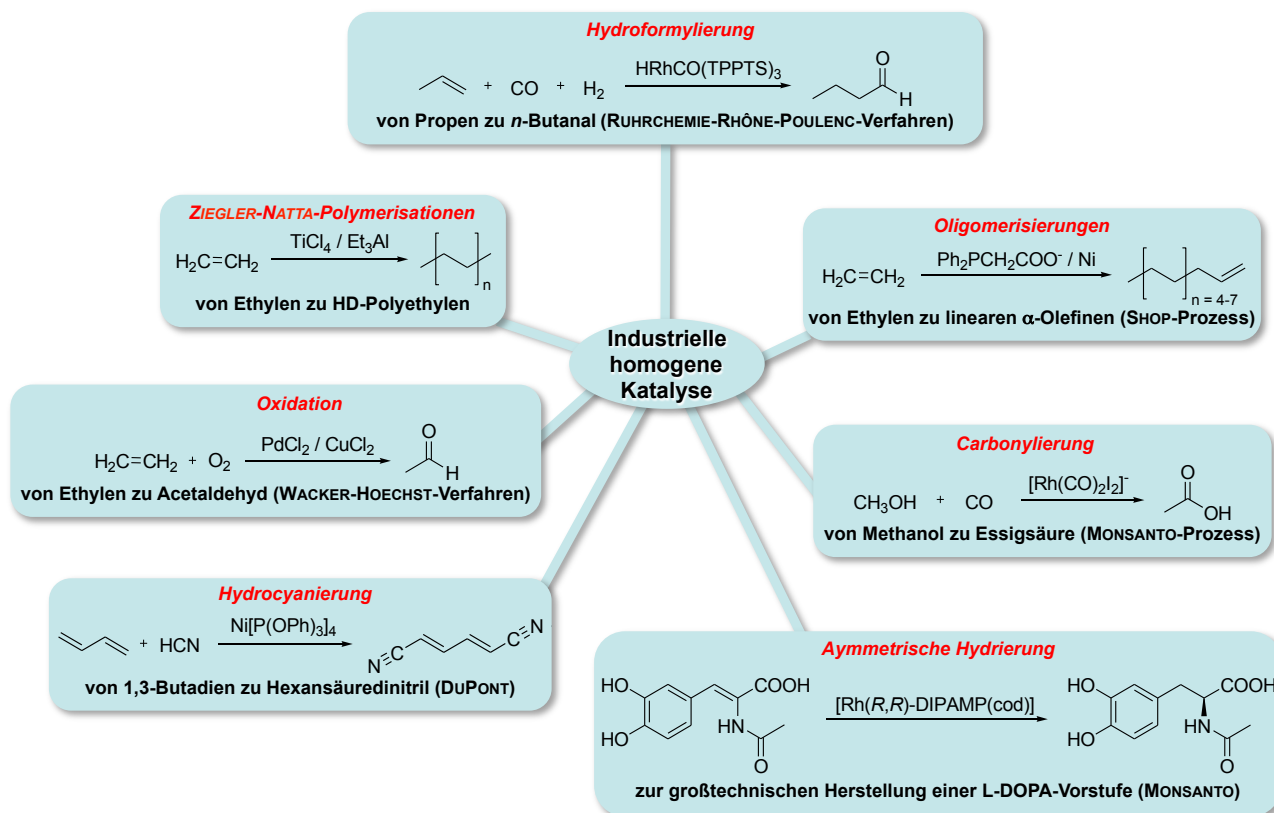


Abbildung 1.2 – Homogen katalysierte Prozesse in der chemischen Industrie.

Die im Vergleich zur heterogenen Katalyse signifikant höheren Aktivitäten und verbesserten Selektivitäten liefern ergo schlagkräftige Argumente für die Etablierung homogen katalysierter Verfahren in der chemischen Industrie. Die Entwicklung entsprechend aktiver Katalysatoren sowie die Optimierung etablierter Systeme sind bereits seit Jahren Forschungsgebiete mit hoher Aktivität sowohl auf industrieller als auch auf akademischer Seite. Die homogen katalysierten Verfahren können hierbei perspektivisch aufgrund ihrer Effektivität und durch das Ermöglichen selektiverer Reaktionen einen wichtigen Beitrag im Sinne einer nachhaltigeren Chemie leisten.

---

## 2. Theoretische Grundlagen

---

### 2.1. Katalyse

---

Die grundlegende Definition der Katalyse geht auf WILHELM OSTWALD zurück, der die Begriffe „Katalyse“ sowie „Katalysator“ in den Jahren 1894 und 1901 in nachstehenden Lehrsätzen zur Katalyse wie folgt definierte:<sup>[2]</sup>

„Katalyse ist die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes.“

„Ein Katalysator ist jeder Stoff, der, ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert.“

Ganz allgemein lassen sich unter Katalysatoren also Stoffe verstehen, welche die Reaktionsgeschwindigkeit einer chemischen Reaktion verändern, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Der Katalysator senkt hierbei die für eine chemische Reaktion notwendige Aktivierungsenergie  $E_A$  und kann alternative Reaktionspfade mit neuen Zwischenprodukten eröffnen (siehe Abbildung 2.1).

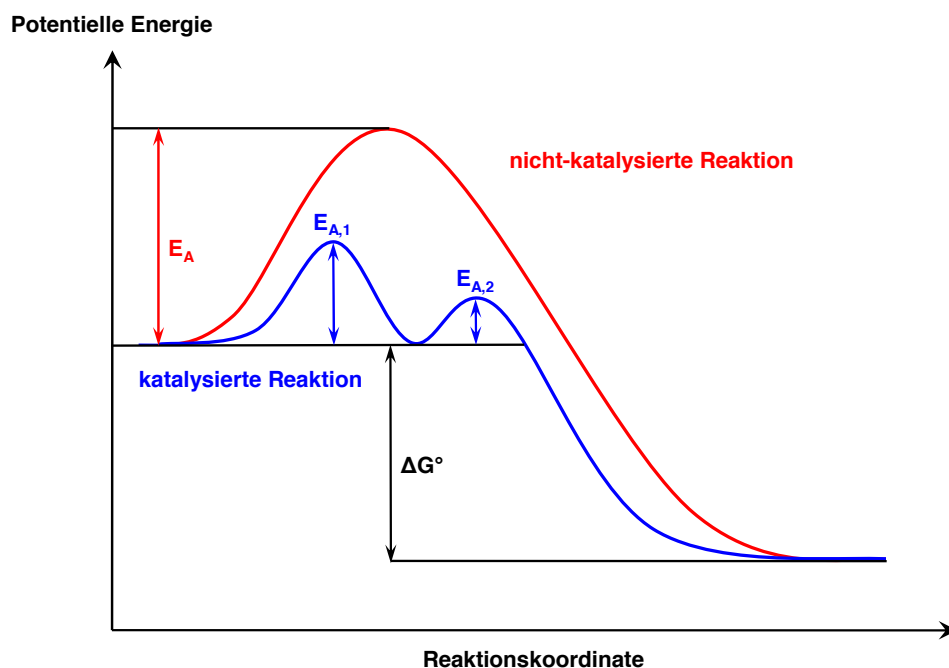


Abbildung 2.1 – Energieprofil einer katalysierten (blaue Kurve) und nicht-katalysierten (rote Kurve) chemischen Reaktion.

Die in Abbildung 2.1 dargestellten Kurven beschreiben die Umwandlung der Ausgangsstoffe zu den Reaktionsprodukten im Verlauf einer chemischen Reaktion. Die im Vergleich zur nicht-katalysierten Reaktion niedrigere Aktivierungsenergie ist folglich für die höheren Reaktionsgeschwindigkeiten verantwortlich. Es gilt jedoch festzuhalten, dass ein Katalysator nicht die Lage eines thermodynamischen Gleichgewichts zu verändern und ebenso wenig thermodynamisch nicht mögliche

Reaktionen auszulösen vermag. Lediglich die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung kann durch Katalysatoren beeinflusst werden.

Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, müssen zwei Varianten der Katalyse - nämlich die der *homogenen* und der *heterogenen* - voneinander abgegrenzt werden (siehe Abbildung 2.2).

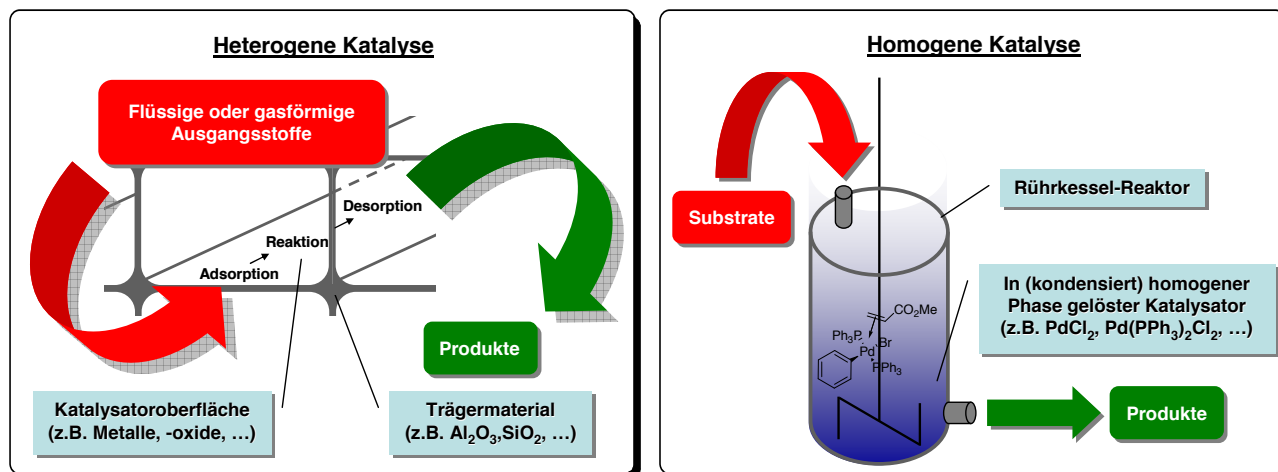


Abbildung 2.2 – Prinzipien der heterogenen und der homogenen Katalyse. Links ist ein vergrößerter Ausschnitt eines Trägerkatalysators dargestellt, rechts ist ein diskontinuierlich betriebenes homogenes Verfahren mit einem löslichen Palladiumkatalysator abgebildet.

Bei heterogen katalysierten Reaktionen liegen der Katalysator und die Reaktanden in unterschiedlichen Phasen vor, wobei der Katalysator in den meisten Fällen als Feststoff eingesetzt wird. Die Reaktanden werden im Verlauf der Reaktion auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert und zu den gewünschten Produkten umgesetzt. Der augenscheinlich größte Vorteil bei dieser Art der Prozessführung ist die leichte Abtrennbarkeit des Katalysators von den gebildeten Produkten. Selbst bei vergleichsweise kostengünstigen Metallen wie Cobalt oder Eisen lassen sich die durch die heterogene Reaktionsführung bedingte leichte Abtrennbarkeit des Katalysators und dem damit verbundenen Wegfallen aufwändiger Reinigungsschritte beträchtliche Kosten einsparen. Vor allem Oxidations- und Reduktionsreaktionen spielen bei den heterogen katalysierten Verfahren eine tragende Rolle. Als Beispiele für etablierte Prozesse mit einer hohen Weltjahresproduktion seien hier das ANDRUSSOW-Verfahren zur Herstellung von Blausäure durch Ammoxidation von Methan an einem Platin-Katalysator oder auch das HABER-BOSCH-Verfahren zur Herstellung von Ammoniak mit Hilfe von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  aufgeführt.<sup>[3]</sup> Insbesondere der letztgenannte Prozess stellt hierbei ein klassisches Beispiel für die oftmals zeitaufwändige empirische Optimierung heterogener Katalysatoren dar. Der Ammoniak-synthese kommt eine derart hohe menschheitliche Bedeutung zu, dass sowohl die Entwicklung des eigentlichen Prozesses als auch die vollständige theoretische Aufklärung des Mechanismus bereits mit mehreren Nobelpreisen gewürdigt wurde.<sup>[4]</sup> Der bei diesem Hochdruckverfahren eingesetzte heterogene Katalysator besteht unter anderem aus mit Alkali- und Erdalkalimetalloxiden dotiertem



Magnetit und wurde bereits 1910 unter rund 20.000 unterschiedlichen Katalysatorzusammensetzungen von A. MITTASCH als aktivste Formulierung identifiziert (siehe Abbildung 2.3).<sup>[5]</sup>

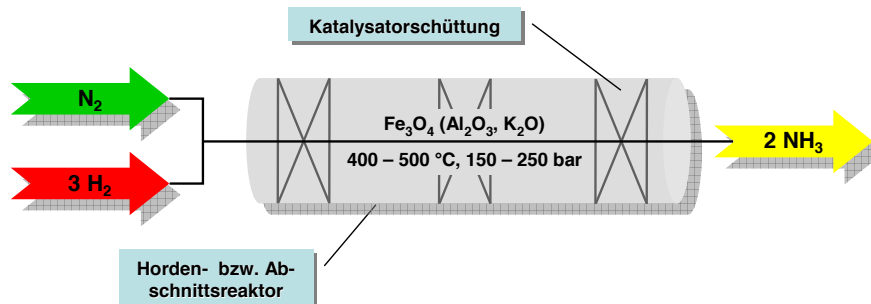


Abbildung 2.3 – Ammoniaksynthese nach dem HABER-BOSCH-Verfahren.

Neben einer Erhöhung der Resistenz gegenüber Katalysatorgiften durch Dotierung mit Calciumoxid bewirkt der Zusatz von  $\text{K}_2\text{O}$  eine Absenkung der Aktivierungsbarriere zur Spaltung der Dreifachbindung im Stickstoffmolekül auf der Katalysatoroberfläche. Dies führt zu einer Beschleunigung der Bindungsdissoziation und einem Anstieg der Konzentration des adsorbierten Stickstoffs, wodurch die Aktivität letztlich signifikant erhöht wird.<sup>[6]</sup> Obwohl der Einfluss der verwendeten Additive bei dem HABER-BOSCH-Verfahren vergleichsweise gut untersucht ist, lässt sich der Einfluss von Trägermaterialien bzw. Promotoren auf den Verlauf der Katalyse nur in den wenigsten Fällen vorhersagen.

Bei der homogenen Katalyse hingegen befinden sich der Katalysator und die Reaktanden in einer gemeinsamen, meist verdünnten kondensierten Phase. Der Vorteil einer homogenen Prozessführung ist die in der Regel mit einer hohen Aktivität und Selektivität gepaarte Variabilität des Katalysators. Prominente Beispiele für homogen geführte industrielle Prozesse sind beispielsweise wie in Abbildung 1.2 dargestellt das RUHRCHEMIE-RHÔNE-POULENC-Verfahren zur Hydroformylierung von Propen<sup>[7]</sup>, das WACKER-HOECHST-Verfahren für die Acetaldehyd-Herstellung<sup>[8]</sup> sowie der sogenannte „SHOP-Process“ (SHELL Higher Olefin Process) zur Oligomerisierung von Ethen zu linearen  $\alpha$ -Olefinen.<sup>[9]</sup>

In der Bewertung von Katalysatoren hinsichtlich ihrer Produktivität haben sich die Kenngrößen der „Aktivität“ und „Selektivität“ bewährt. Unter der „Aktivität“ eines Katalysators kann zum Einen die Anzahl an Substratmolekülen, die ein Katalysatorteilchen während seiner gesamten Lebensdauer umzusetzen vermag, verstanden werden. Diese dimensionslose Größe, in der Katalyse auch als „*Turn Over Number TON*“ bekannt, ist ein Maß für die Lebensdauer oder auch „Standzeit“ eines Katalysators (Gleichung 1).

$$\text{TON} = \frac{\text{Ausbeute} \cdot n_{\text{Substrat}}}{n_{\text{Katalysator}}}$$

Gleichung 1 – Zur Definition der Turn Over Number (TON).

Die Aktivität eines katalytischen Systems ist per Definition hoch, wenn die TON große Werte annimmt. Dies ist vor allem der Fall, wenn nur geringe Mengen an Katalysator für die gewünschte Umsetzung benötigt werden. Eine von der Turn Over Number abgeleitete Größe erfasst hingegen zeitabhängig die Anzahl dieser ausgeführten Katalysezyklen und beschreibt somit die Geschwindigkeit, mit der die Substrate umgesetzt werden. Diese Größe wird als „Turn Over Frequency **TOF**“ bezeichnet (siehe Gleichung 2).

$$\text{TOF} = \frac{\text{TON}}{t} = \frac{\text{Ausbeute} \cdot n_{\text{Substrat}}}{n_{\text{Katalysator}} \cdot t} \cdot \frac{1}{t}$$

Gleichung 2 – Zusammenhang zwischen TON und TOF.

Die vergleichsweise höhere katalytische Aktivität homogener Katalysatoren ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass diese zusammen mit den Reaktanden in einer einzelnen Phase gelöst vorliegen. Somit wird ein optimaler Verteilungsgrad zwischen Katalysator und Ausgangsmaterialien erreicht. In der heterogenen Katalyse ist dieser optimale Verteilungsgrad nicht zu erreichen, da die aktiven Zentren des Katalysators, d.h. die Orte, an denen die eigentliche katalytische Reaktion abläuft, oftmals sehr uneinheitlich gestaltet sind und die Reaktion durch Effekte an der Katalysatoroberfläche beeinflusst wird. Als Beispiel seien hier die aus der Mikrokinetik bekannten Stofftransportphänomene aufgeführt.

Obwohl sich die oben aufgeführten Größen zur Beschreibung der katalytischen Aktivität in der Forschung etabliert haben, sind sie für sich jeweils allein betrachtet nur wenig aussagekräftig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese Kennzahlen ausschließlich auf die Umsetzung des Substrates bezogen werden, die Bildung etwaiger Nebenprodukte bei dieser Betrachtung jedoch unberücksichtigt bleibt. Wie bereits in Kapitel 1 angedeutet ist in diesem Zusammenhang die „*Selektivität*  $S_p$ “ als wichtiger Gütefaktor zur Bewertung von Katalysatoren zu sehen. Hierunter wird das Verhältnis des selektiv gebildeten Produktes zum gesamten Substratumsatz unter Berücksichtigung der stöchiometrischen Koeffizienten verstanden (Gleichung 3).

$$S_p = \frac{\text{Ausbeute}}{\text{Umsatz}} = \frac{n_p - n_{p,0}}{n_{A,0} - n_A} \cdot \frac{|v_A|}{v_p}$$

Gleichung 3 – Definition der Selektivität  $S_p$ .

---

Finden keine Nebenreaktionen statt, so beträgt die Selektivität stets  $S_p = 1$ , bei Auftreten von Nebenreaktionen werden definitionsgemäß Werte von  $S_p < 1$  erhalten. Aussagen hinsichtlich der Effizienz eines katalytischen Systems lassen sich also folglich nur bei gleichzeitiger Betrachtung der Kennzahlen TON bzw. TOF und  $S_p$  treffen. Katalytische Systeme sind demnach besonders effizient, wenn diese möglichst viele zum Zielprodukt führende Katalysezyklen in einer kurzen Zeitspanne durchlaufen und auf diese Weise hohe Werte für TOF und  $S_p$  erreicht werden. Mit Hilfe des so genannten „*Katalysatordesigns*“, bei dem sich die Eigenschaften katalytisch aktiver Metalle durch geeignete Wahl von Liganden gezielt verändern lassen, können sich homogen katalysierte Verfahren dabei als weitaus selektiver als ihr heterogenes Pendant erweisen. Mit den Methoden der organischen Chemie lassen sich beispielsweise spezifische Eigenschaften der Liganden in weiten Bereichen einstellen. Durch das Übertragen dieser Eigenschaften auf das katalytisch aktive Metall wird die vergleichsweise erhöhte Selektivität erreicht, wodurch, bedingt durch eine gegebenenfalls reduzierte Anzahl an Prozessschritten, Kosten zur Auftrennung von Produktgemischen reduziert werden können.

Dies hat natürlich direkte Auswirkungen auf die Nachhaltigkeit eines chemischen Produktionsverfahrens. Recherchiert man diesbezüglich in der Literatur, so findet man auf den ersten Blick Überraschendes: Das am nachhaltigsten wirtschaftende Segment innerhalb der chemischen Industrie stellt die in der öffentlichen Meinung oftmals als am „schmutzigsten“ wahrgenommene Sparte der Erdölraffinerie dar. Als ökologisch außerordentlich unfreundlich erweisen sich hingegen die Industrie-segmente der Feinchemikalien und Pharmazeutika.<sup>[10]</sup> Eine Möglichkeit, die Umweltfreundlichkeit eines chemischen Verfahrens zu bewerten, besteht in der Bestimmung der Menge an Abfall- bzw. Nebenprodukt pro Mengeneinheit an gewünschtem Zielprodukt. Das Verhältnis dieser Mengen wird als dimensionsloser „*Environmental Factor*“ oder auch kurz als „*E-Factor*“ bezeichnet. Ein Verfahren kann demzufolge als umso umweltfreundlicher und damit nachhaltiger bezeichnet werden, je kleinere Werte dieser Quotient annimmt. Dies ist natürlich genau dann der Fall, wenn bei einer Reaktion von mehreren möglichen ausschließlich oder bevorzugt das gewünschte Produkt gebildet wird. Auch aus dieser Perspektive betrachtet liegen alle Trümpfe auf Seiten der homogen katalysierten Verfahren.

Jedoch können alle oben aufgeführten Vorteile, die sich aus einer homogenen Prozessführung ergeben, das Manko der unzureichenden, wenn nicht gar unmöglichen Abtrennung der Katalysatoren von den jeweiligen Reaktionsprodukten oftmals nicht aufwiegen. Dieses zentrale Problem kann bei einer heterogenen Verfahrensweise in kondensierter Phase im einfachsten Falle durch Filtration umgangen werden. Die vollständige Abtrennung metallhaltiger Rückstände ist insbesondere bei sensiblen Produkten wie beispielsweise pharmazeutischen Wirkstoffen von immenser Bedeutung. Die Vorgaben der seit 2008 in Kraft getretenen „*Guideline On The Specification Limits For Residues Of Metal Catalysts Or Metal Reagents*“ tolerieren beispielsweise für Metalle mit erheblichen toxischen Eigenschaften wie

---

Pt, Ru oder Cr Grenzwerte von 10 oder 25 ppm, bei gesundheitlich weniger bedenklichen Metallen wie Mangan oder Eisen liegen diese zwischen 250 und 1300 ppm.<sup>[11]</sup>

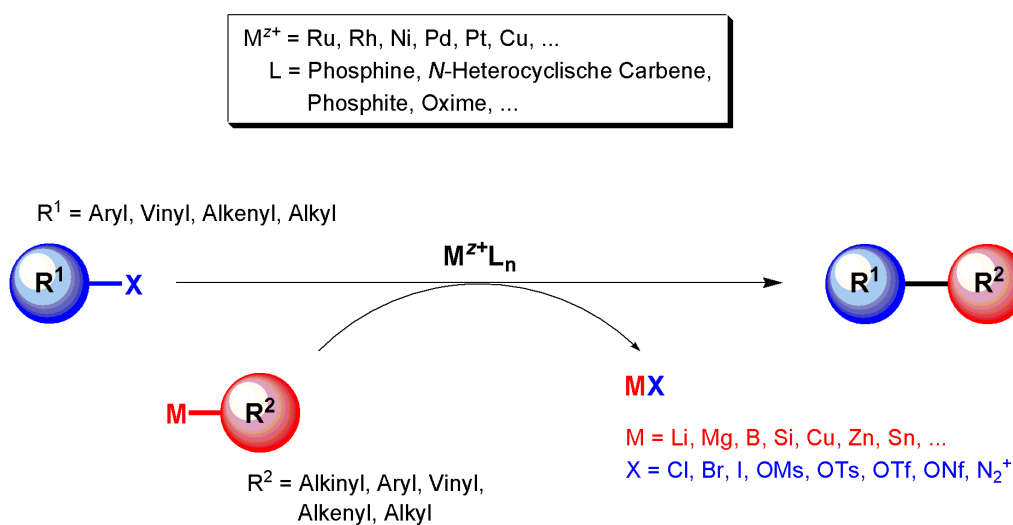
Dessen ungeachtet überarbeitet die amerikanische „*US Pharmacopeial Convention USP*“, dem Gegenstück der europäischen Arzneibuchkommission, zurzeit die Zulassungsvorgaben von Wirkstoffen. Obwohl sich der Entwurf gegenwärtig noch in der Revisionsphase befindet zeichnet sich ab, dass die Grenzwerte für metallhaltige Verunreinigungen künftig strenger spezifiziert werden.<sup>[12]</sup> So muss die Abwesenheit der in hohem Maße toxischen Metalle Arsen, Blei und Quecksilber in jedem Falle, sowie der in Katalysen häufig eingesetzten Metalle mittlerer Toxizität wie Kupfer, Eisen oder Mangan im Falle einer Verwendung innerhalb des Herstellungsprozesses nachgewiesen werden. Waren bis vor kurzem recht einfache und in der Regel halbquantitative Farbvergleichsreaktionen gängige Praxis bei Grenzprüfungen in der Freigabeanalytik von Arzneimitteln oder Wirkstoffen, so werden der Entwicklung moderner instrumentell-analytischer Verfahren Rechnung tragend in naher Zukunft voll validierte Methoden mit vergleichsweise eng gefassten Akzeptanzkriterien vorgeschrieben.<sup>[13]</sup>

Resümierend bieten homogen katalysierte Verfahren nicht zuletzt aufgrund der parallelen Entwicklung in der metallorganischen Chemie mannigfaltig synthetisch-attraktive Möglichkeiten. Dass diese Variante der Katalyse trotz der inhärenten Herausforderungen ein hervorragendes Anwendungspotential besitzt, wird durch die Verleihung dreier Nobelpreise für Arbeiten auf dem Gebiet der homogenen Katalyse seit der Jahrtausendwende belegt.<sup>[14]</sup>

## 2.2. Palladium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen

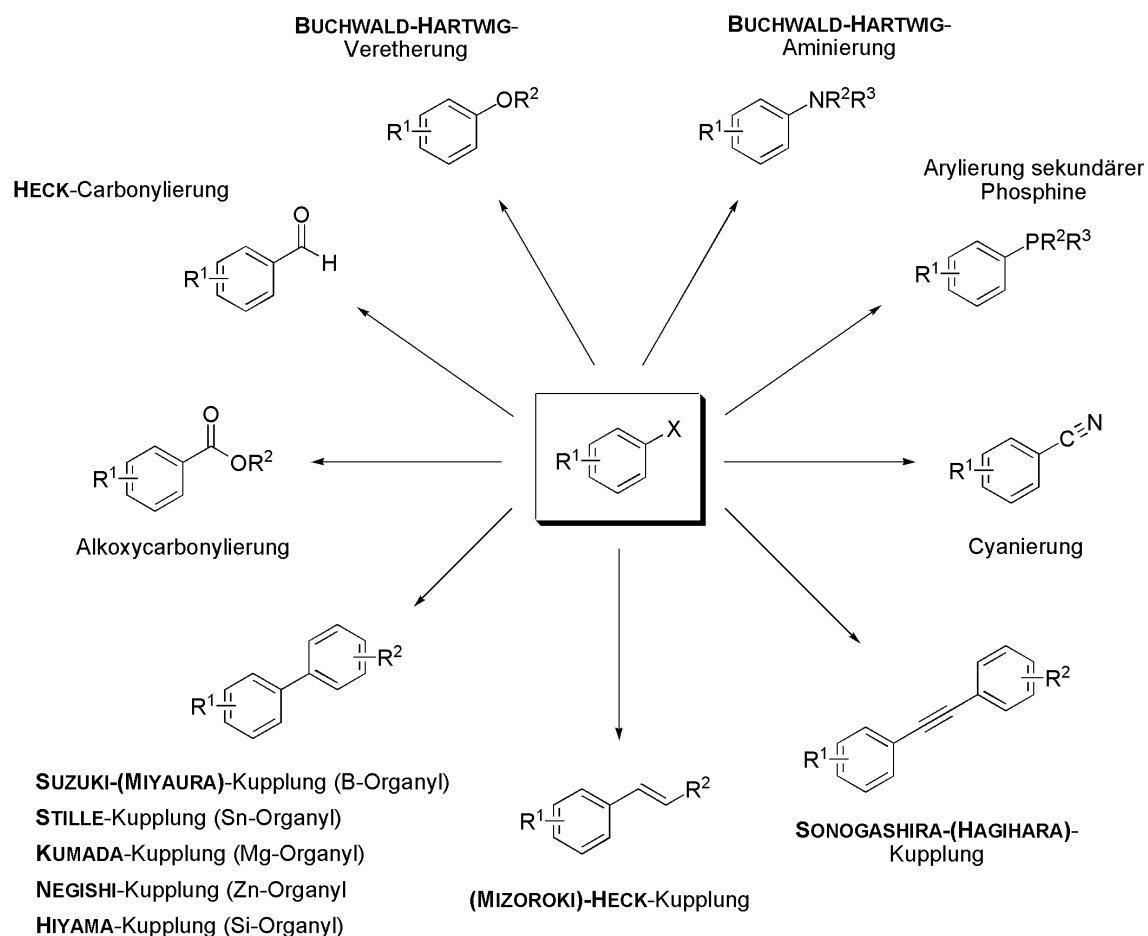
Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen haben sich seit ihrer erstmaligen Entdeckung in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts aufgrund ihrer Vielseitigkeit mittlerweile zu nahezu unersetzlichen Synthesewerkzeugen in der Welt des präparativ arbeitenden Chemikers etabliert.<sup>[15-22]</sup>

Formal handelt es sich hierbei um nucleophile Substitutionsreaktionen am Aromaten, die - klassisch betrachtet - ohne Katalysator in der Regel nur unter drastischen Bedingungen oder mit einer stark begrenzten Zahl an Substraten möglich sind (siehe Schema 2.1).



Schema 2.1 – Nettoreaktion bei Kreuzkupplungsreaktionen.

Aufgrund der überaus großen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erfreut sich dieser Reaktionstyp wachsender Beliebtheit. Wie in Kapitel 2.1 erwähnt weisen die homogen katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen bedingt durch ihre hohe Selektivität und nicht zuletzt durch die Entwicklung immer leistungsfähigerer Katalysatorsysteme - eingeschlossen den damit aufgezeigten möglichen Kosteneinsparungen hinsichtlich teurer Edelmetalle - ein interessantes Anwendungspotential bei der Herstellung von Fein- und Spezialchemikalien sowie pharmazeutischer Wirkstoffe auf. Diese Eigenschaften machen Kreuzkupplungsreaktionen zu vielseitigen Werkzeugen bei der Synthese hochkomplexer Moleküle. Aufgrund der mehrheitlich eingesetzten palladiumkatalysierten Varianten beschränkt sich die Betrachtung von Katalysatorsystemen und (mutmaßlich) katalytisch aktiver Spezies im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich auf solche, welche unter Palladiumkatalyse verlaufen. Die Produktpalette solcher Umsetzungen beschränkt sich keinesfalls nur auf die Neuknüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, sondern lässt sich auch auf die  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen, die insbesondere für die pharmazeutische Chemie in der Wirkstoffentwicklung von Interesse sind, ausweiten (siehe Schema 2.2).



Schema 2.2 – Überblick über palladiumvermittelte Kreuzkupplungsreaktionen. Als Abgangsgruppe X fungieren typischerweise die Halogene I, Br, Cl, aber auch OM, OTs, OTf und ONf.

Als katalytisch aktive Spezies wird bei palladiumvermittelten Kreuzkupplungsreaktionen in Lösung befindliches Palladium(0) angenommen, welches durch entsprechende Liganden stabilisiert wird. Freies Pd(0) neigt in Lösung zur Ausbildung von sog. „Palladiumschwarz“ und weist eine deutlich verringerte Aktivität auf. Geeignete Liganden können jedoch Pd(0) in Lösung stabilisieren und diese Agglomeration unterdrücken.<sup>[23]</sup>

Als Palladiumquellen werden unter anderem Palladium(II)-Verbindungen wie *Bis*-triphenylphosphin-(palladium)(II)dichlorid  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$  oder Salze wie Palladiumdichlorid bzw. -acetat verwendet, welche dann unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zur katalytisch aktiven Palladium(0)-Verbindung reduziert werden. Alternativ werden auch bereits vorgefertigte Palladium(0)-Komplexe wie beispielsweise *Tris*-dibenzylidenacetone(dipalladium)(0)  $Pd_2dba_3$  oder *Tetrakis*-triphenylphosphin-(palladium)(0)  $[Pd(PPh_3)_4]$  eingesetzt. In der heterogenen Reaktionsführung werden auf anorganischen Materialien oder Polymeren geträgerte Palladium-Katalysatoren verwendet, wobei auch hier angenommen wird, dass die eigentlich katalytisch aktive Spezies in Lösung befindliches Palladium(0)

---

darstellt. Dieses kolloidale Palladium gelangt infolge Diffusion in die Reaktionslösung, wodurch die heterogene Katalyse im Wesentlichen also unter homogenen Bedingungen verläuft.<sup>[23-25]</sup>

Die eingesetzten Liganden dienen aber nicht alleinig der Stabilisierung des Palladiums in Lösung, sondern verändern auch die katalytischen Eigenschaften des Zentralmetalls. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass elektronenreiche und sterisch belastete Liganden ihre Eigenschaften auf das katalytisch aktive Zentralmetall zu übertragen vermögen und ihnen somit eine Schlüsselrolle im katalytischen Geschehen zukommt. Im Rahmen dieser Arbeit soll dabei eine Fokussierung auf die Phosphin-Liganden<sup>a</sup> erfolgen, da diese Ligandenklasse in Kreuzkupplungsreaktionen mit Abstand am häufigsten verwendet wird, obgleich in den letzten Jahren auch andere Klassen wie beispielsweise Palladacyclen oder *N*-Heterocyclische Carben-Liganden ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt haben.<sup>[26-34]</sup>

Das nachfolgende Unterkapitel skizziert kurz den allgemein anerkannten Mechanismus für Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen. Mithilfe dieses Mechanismus lassen sich in Kombination mit experimentellen Ergebnissen allgemeine Schlussfolgerungen ableiten, welche an leistungsstarke homogene Katalysatoren zu stellen sind.

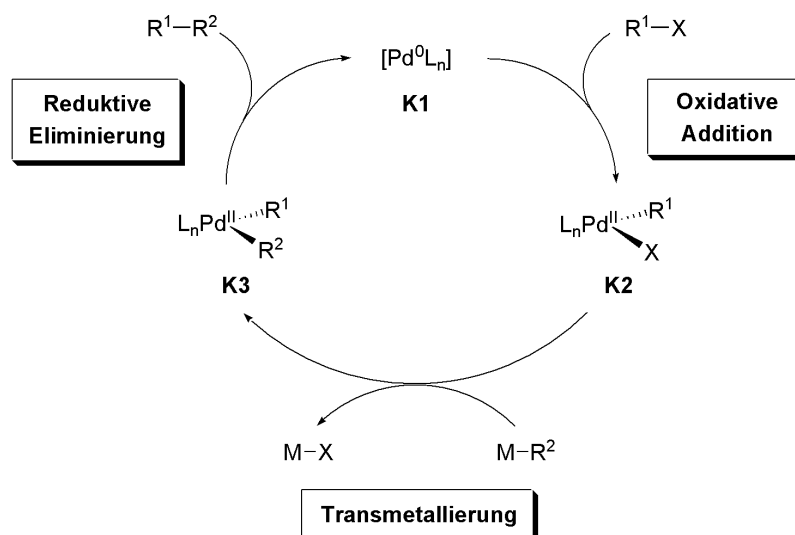
---

<sup>a</sup> Der Begriff „Phosphin“ ist nachfolgend synonym zu der im deutschsprachigen Raum häufig verwendeten Bezeichnung „(organisches) Phosphan“ zu verwenden.

### 2.2.1. Allgemein anerkannter Mechanismus für Kreuzkupplungsreaktionen

Um den Zusammenhang zwischen molekularer Struktur eines Katalysatorkomplexes und dessen Aktivität zu verstehen, ist es notwendig, sich mit dem Ablauf dieser Reaktionen im Allgemeinen vertraut zu machen. Die Umwandlung von Ausgangsstoffen zu den gewünschten Produkten verläuft in der Regel über mehrere Zwischenstufen. Da per Definition gemäß Kapitel 2.1 ein Katalysator unverändert aus einer Reaktion hervorgeht, müssen diese Umwandlungen denselben Start- und Endpunkt besitzen. Der Katalysator durchläuft folglich einen Kreisprozess, der auch als „Katalysezyklus“ bezeichnet wird. Wie aus Schema 2.1 zu entnehmen können bei Kreuzkupplungsreaktionen eine Vielzahl elektrophiler organischer Verbindungen  $R^1-X$  mit nucleophilen Verbindungen  $R^2-M$  in Gegenwart geeigneter Katalysatoren zu den entsprechenden Kupplungsprodukten miteinander verknüpft werden. Das eingesetzte Nucleophil muss hierbei wie in Schema 2.2 angedeutet nicht zwangsläufig metallorganischer Natur sein. So werden beispielsweise im Falle der MIZOROKI-HECK-Reaktion CH-acide oder im Falle der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung bzw. Veretherung  $R_2NH$ - bzw.  $ROH$ -Pronucleophile eingesetzt.

Zwar können sich wie oben angeführt die exakten Mechanismen der Kreuzkupplungsreaktionen bezüglich der Art des eingesetzten Nucleophils oder aktiven Katalysatorkomplexes voneinander unterscheiden, doch weisen sie einen allgemein anerkannten Zyklus auf, der aus drei getrennten Schritten besteht (vgl. Schema 2.3).<sup>[15]</sup>



Schema 2.3 – Allgemein anerkannter Katalysezyklus für übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen ( $R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  vgl. Schema 2.1).

Zu Beginn addiert ein Elektrophil  $R^1-X$ , meist ein Arylhalogenid, oxidativ an einen koordinativ ungesättigten  $Pd(0)$ -Komplex **K1**, wobei  $[Pd(R^1)X(L)_n]$  **K2** entsteht. Dieser Elementarschritt wird als

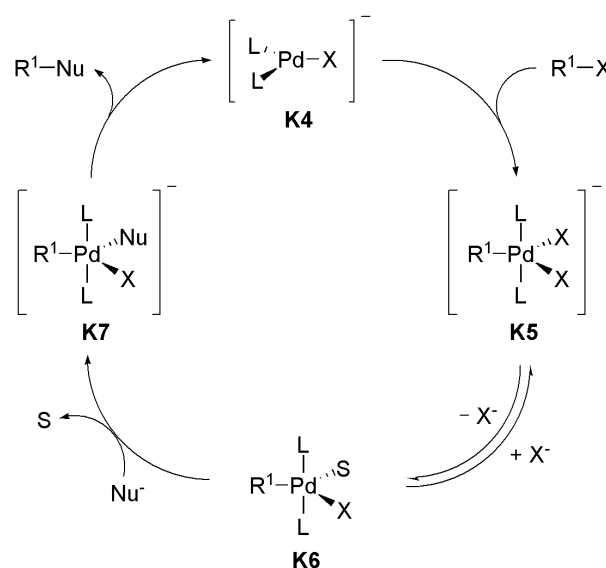


„oxidative Addition“ bezeichnet. Durch „Transmetallierung“ wird daraufhin ein organischer Rest  $R^2$  mithilfe eines Nucleophils, häufig einem metallorganischen Reagenz  $R^2-M$ , auf einen Pd(II)-Komplex unter Bildung von  $[Pd(R^1)R^2(L)_n]$  **K3** übertragen. Im finalen Schritt, der als „reduktive Eliminierung“ bezeichnet wird, erfolgt die Freisetzung des Kupplungsprodukts  $R^1-R^2$  und die Regeneration des aktiven Palladium(0)-Katalysators **K1**. Die genannte Abfolge lässt sich allgemein für alle Kreuzkupplungsreaktionen formulieren, bei denen metall- oder metalloidgehaltige nucleophile Spezies involviert sind. Mit Hilfe des in Schema 2.3 skizzierten, stark vereinfachten Katalysezyklus lassen sich grundlegende Abhängigkeiten bezüglich Katalysatoraktivität und der sterischen sowie elektronischen Natur der Katalysatorkomplexe ableiten. Die einzelnen Elementarschritte des Katalysezyklus werden durch Liganden auf unterschiedliche Art und Weise beeinflusst.

Zum einen erfordert der Auftaktschritt der oxidativen Addition einen möglichst elektronenreichen Katalysator, wobei die Neigung zur Insertion des Metallkomplexes in die  $C(sp^2)$ -Halogenid-Bindung von der Natur der Abgangsgruppe abhängt.<sup>[35]</sup> Diese erhöhte Nucleophilie des Zentralmetalls wird durch geeignete elektronenreiche Liganden erreicht, wobei sich bei den Kreuzkupplungsreaktionen wie bereits erwähnt vor allem elektronenreiche Phosphine durchgesetzt haben (vgl. Schema 2.1).<sup>[17]</sup> Von Substratseite werden elektronenarme Substrate bevorzugt zum Kupplungsprodukt umgesetzt, da die oxidative Addition infolge der verringerten Elektronendichte im aromatischen System begünstigt wird. Die C-X-Bindung wird geschwächt, so dass der Katalysatorkomplex vergleichsweise leicht in diese Bindung insertieren kann.<sup>[36]</sup>

Zum anderen korreliert eine Zunahme des sterischen Anspruchs der Phosphin-Liganden positiv mit der katalytischen Aktivität der entsprechenden Metallkomplexe. Im Allgemeinen wird die erhöhte Reaktivität moderner Palladium-Phosphin-Systeme der Bildung koordinativ ungesättigter Metallkomplexe - wie sie vor allem mit besonders raumerfüllenden Liganden gebildet werden - zugeschrieben, die das organische Elektrophil schließlich bereitwillig oxidativ addieren. Nur auf den ersten Blick widersprüchlich erscheint die Tatsache, dass elektronenarme und sterisch anspruchsvolle Liganden die reduktive Eliminierung gleichermaßen beschleunigen. Dies ist auf die unterschiedlichen Beiträge dieser beiden Schlüsseigenschaften zurückzuführen. Für die Stabilisierung der Pd(II)-Spezies während der Katalyse sind vor allem elektronenreiche Liganden verantwortlich. Sind diese Liganden besonders raumerfüllend, so erweisen sich sterische Eigenschaften für die reduktive Eliminierung aber im Vergleich zu elektronischen als weitaus gewichtiger, sodass Donorliganden wie beispielsweise Phosphine oder *N*-Heterocyclische Carbene diesen Teilschritt beschleunigen, obgleich sie elektronenreich sind. Elektronenziehende Liganden hingegen verringern die Elektronendichte am Metallzentrum, sodass eine Reduktion zur  $d^{10}$ -Spezies im Allgemeinen begünstigt wird.<sup>[32]</sup>

Der in Schema 2.3 skizzierte Katalysezyklus steht allerdings nicht mit allen experimentellen Befunden im Einklang. Durch die Arbeiten von JUTAND und AMATORE wurde beispielsweise deutlich, dass die gerne vernachlässigte Rolle der aus den Palladiumprecursoren stammenden Anionen im katalytischen Geschehen durchaus kritisch hinterfragt werden muss. Entgegen der allgemeinen Auffassung von  $[\text{Pd}(0)\text{L}_n]$ -Komplexen als der katalytisch aktiven Spezies (vgl. Schema 2.3) berichten sie über anionische trikoordinierte Palladiumkomplexe als Intermediate. In diesen sind die Anionen an das katalytisch aktive Zentralmetall gebunden, wodurch anionische Komplexe der Form  $[\text{Pd}(0)\text{L}_2\text{X}]^-$  generiert werden. Dieser anionische Katalysezyklus ist in Schema 2.4 dargestellt.<sup>[37-39]</sup>



Schema 2.4 – Anionischer Katalysezyklus nach AMATORE und JUTAND. L =  $\text{PPh}_3$ ; S = Solvensmolekül; X = Hal, OAc.

In Reaktionen mit Triphenylphosphin **L1** und Iodobenzol konnte gezeigt werden, dass das postulierte Produkt der oxidativen Addition, *trans*- $[\text{ArPd}(0)\text{X}]$ , nur in sehr geringem Maße gebildet wird. Sie identifizierten mittels Amperometrie fünffachkoordinierte  $[\text{ArPdI}(\text{PPh}_3)_2\text{X}]$ -Komplexe **K5** als die Hauptprodukte der oxidativen Addition.<sup>[39]</sup> Derartige tri- und pentavalente Zwischenstufen wurden bereits von VICENTE auf der Basis mechanistischer Überlegungen postuliert, ohne diese jedoch experimentell beweisen zu können.<sup>[40-41]</sup> Auf der Basis der von JUTAND vorgestellten Ergebnisse belegen von THIEL durchgeführte DFT-Rechnungen zwar die Existenz dreifachkoordinierter Palladium-Komplexe, jedoch nicht die der pentavalenten Spezies.<sup>[42]</sup> MCINDOE et al. konnten auf Basis von durchgeführten ESI-MS Untersuchungen jedoch keine Hinweise auf die tatsächliche Existenz der von JUTAND postulierten anionischen Intermediate erhalten.<sup>[43]</sup>

Diese Resultate zeigen deutlich die Schwierigkeit auf, mechanistische Erkenntnisse aus stöchiometrischen Experimenten mit isolierten stabilen Komplexen abzuleiten. Die Beobachtung isolierter Intermediate berücksichtigt nicht die realen Bedingungen der Katalyse und liefert konsequenterweise nur eingeschränkt Aussagen, die sich auf den gesamten Mechanismus übertragen lassen.

---

## 2.2.2. Raumerfüllungsgrad und Donorfähigkeit: Schlüsseleigenschaften von Phosphin-Liganden

---

Infolge der synthetisch leichten Zugänglichkeit und der daraus resultierenden ökonomischen Erschwinglichkeit wurde insbesondere die Ligandenklasse der Triarylphosphine und in dieser vor allem Triphenylphosphin **L1** früh verwendet. Bei herausfordernden Kupplungssubstraten wie beispielsweise Arylchloriden stoßen Triarylphosphine jedoch an ihre Grenzen, da diese ein zu geringes Donorvermögen aufweisen und die Nucleophilie der resultierenden Palladiumkomplexe für eine Insertion in die C–X-Bindung nicht ausreicht.<sup>[44-45]</sup> Da, wie oben angeführt, Ligandeneigenschaften wie Donorfähigkeit und sterische Belastung die Effizienz der Katalyse erheblich beeinflussen und sich diese Schlüsseleigenschaften auf molekularer Ebene vergleichsweise leicht einstellen lassen, führte dies innerhalb der letzten zwei Dekaden zur Entwicklung einer Vielzahl an Phosphinen, deren Palladiumkomplexe sich meist jedoch nur bei bestimmten Kupplungsreaktionen durchgesetzt haben. Dieses Kapitel beschreibt mehrere Ansätze, mit deren Hilfe sich Ligandeneigenschaften wie „*Donorfähigkeit*“ und „*sterische Belastung*“ auf quantitativer Ebene erfassen lassen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnt, sind insbesondere solche Pd-Phosphin-Komplexe katalytisch aktiv in Kreuzkupplungsreaktionen, welche elektronenreich sowie sterisch anspruchsvoll sind.<sup>[32]</sup> Der Elektronenreichtum führt einerseits zu einer Stabilisierung der Pd(0)-Spezies in niedrigen Koordinationszahlen und einer erhöhten Nucleophilie der resultierenden Metallkomplexe.<sup>[46]</sup> Die Bildung niedervalenter und damit reaktiverer Metallkomplexe wird hingegen durch raumerfüllende Liganden begünstigt, welche zugleich die reduktive Eliminierung beschleunigen.<sup>[47-48]</sup> Um diese maßgeblichen Eigenschaften erfassen zu können, wurden zwei Kenngrößen erarbeitet, die den Zusammenhang zwischen katalytischer Aktivität eines Metallkomplexes und seinen stereoelektronischen Charakteristika aufzeigen.

Der sterische Anspruch von Phosphin-Liganden, der für effiziente katalytische Reaktionen notwendig ist, wird durch den so genannten TOLMAN-Winkel beschrieben. In einem von TOLMAN 1970 publizierten Artikel wird im Falle symmetrisch substituierter Phosphine basierend auf VAN-DER-WAALS Radien der Metall-Phosphin-Abstand auf 2.28 Å, entsprechend der Nickel-Phosphor-Bindungslänge in [Ni(CO)<sub>3</sub>L]-Komplexen, festgelegt. Je nach Größe der Reste R des Liganden ergibt sich bei dieser Modellvorstellung ein Kegel, dessen Seiten über die äußersten Atome des Liganden aufgespannt sind (Abbildung 2.4).<sup>[49]</sup>

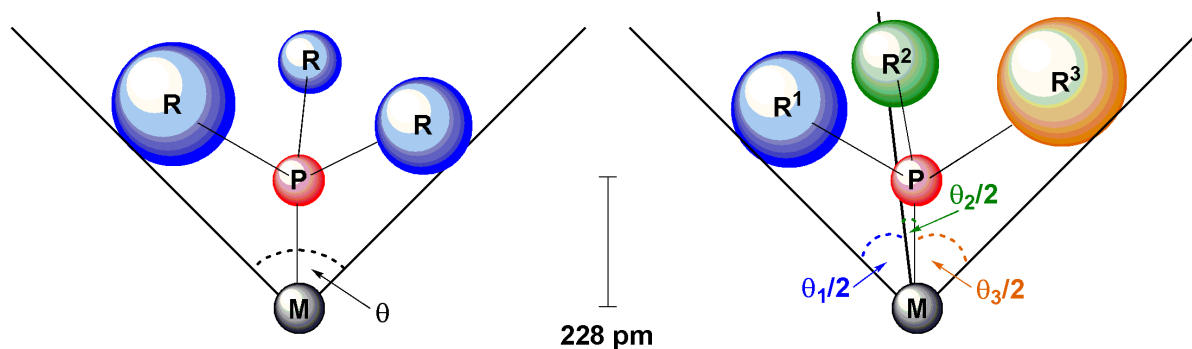


Abbildung 2.4 – Bestimmung des TOLMAN-Winkels für symmetrische (links) und unsymmetrische Phosphine (rechts).

Der vom Metall ausgehende Konuswinkel  $\theta$  kann daher als Maß für den sterischen Anspruch eines Liganden interpretiert werden (siehe linke Seite von Abbildung 2.4). Im Falle unsymmetrisch substituierter Phosphine wird der TOLMAN-Winkel durch Summenbildung über die jeweiligen Teilwinkel  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  und  $\theta_3$  (siehe rechte Seite Abbildung 2.4) gemäß Gleichung 4 berechnet.

$$\theta_{\text{Phosphin}} = \frac{2}{3} \sum_{i=1}^3 \frac{\theta_i}{2}$$

Gleichung 4 – Berechnung des TOLMAN-Winkels  $\theta_{\text{Phosphin}}$  von unsymmetrisch substituierten Phosphin-Liganden.

Ein neuerer Ansatz zur Bestimmung des sterischen Anspruchs von NHC-Liganden basiert auf der Berechnung ihres Raumbedarfs in der Koordinationssphäre eines Metallatoms. Betrachtet man dieses als fiktives Massezentrum einer Kugel mit einem festgelegten Radius, so stellt das so genannte „Buried Volume“ den prozentualen Anteil der Koordinationssphäre dar, welcher von dem betrachteten Liganden eingenommen wird. Obgleich ursprünglich zur raschen Abschätzung des Raumbedarfs von NHC-Liganden entwickelt, lässt sich diese Methode wie in Abbildung 2.5 rechts gezeigt auch auf Phosphin-Liganden übertragen.<sup>[50]</sup>

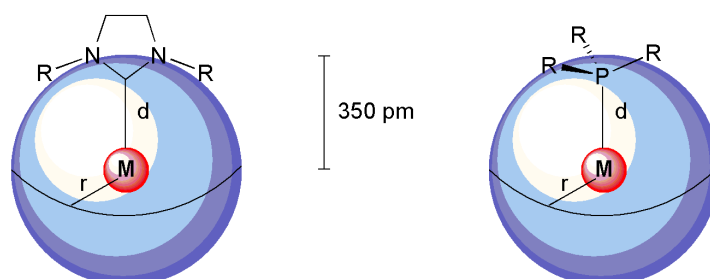


Abbildung 2.5 – Bestimmung des Raumerfüllungsgrades von *N*-Heterocyclischen Carben- (links) sowie Phosphin-Liganden (rechts) anhand der Modellvorstellung des Buried Volume (% $V_{\text{Bur}}$ ).

In dem von CAVALLO et al. ausgearbeiteten Modell wird eine Kugel mit dem Radius von  $r = 3.5 \text{ \AA}$  in gleichmäßige Volumenelemente definierter Kantenlänge  $s$  unterteilt und überprüft, ob sich ein Ligandatom in dem betrachteten Volumenelement befindet. Der im Vergleich zu der von TOLMAN entwickelten Methode geringere Abstand des Metalls zum Donoratom des Liganden von  $d = 2.0 \text{ \AA}$  ist dem Umstand geschuldet, dass bei allen Ligandatomen unterschiedliche Atomradien aufgrund ihrer verschiedenen Hybridisierungszustände berücksichtigt werden müssen. Die zur Berechnung des  $\%V_{\text{Bur}}$  notwendigen Atomkoordinaten des Metallkomplexes stammen dabei aus kristallographischen Daten. Mittels der webimplementierten *Salerno molecular buried Volume calculation (SambVca-)* Software lässt sich durch Summation der von den Ligandatomen eingenommenen Volumenelemente innerhalb der Kugel das Buried Volume berechnen. Mit Hilfe dieses Modells wurden von CAVALLO et al. umfangreiche Studien im Hinblick auf sterische Ligandeneigenschaften durchgeführt und das  $\%V_{\text{Bur}}$  für eine Vielzahl *N*-heterocyclischer Carben-Liganden ermittelt, wobei dessen Berechnung über nachfolgend aufgeführte Gleichung 5 erfolgt.<sup>[51-52]</sup>

$$\%V_{\text{Bur}} = \frac{100 \cdot V_{\text{Bur}}}{V_{\text{Kugel}}}$$

Gleichung 5 – Berechnung des  $\%V_{\text{Bur}}$  nach CAVALLO et al.

CLAVIER und NOLAN untersuchten in einer ausgiebigen Studie das Buried Volume von einer Vielzahl NHC- sowie Phosphin-Liganden in Komplexen mit Münzmetallen.<sup>[53]</sup> Diese wurden ausgewählt, da sie eine lineare Komplexgeometrie aufweisen und so der sterische Einfluss von Zuschauerliganden minimiert wird. Die meisten der in der Literatur beschriebenen Silber- oder Kupferkomplexe bilden jedoch dimere oder tetramere Strukturen aus. Gold-(I)-Komplexe der Form  $[\text{LAuCl}]$  hingegen sind in der Literatur hinreichend beschrieben, da gerade in den letzten Jahren ein wachsendes Interesse an goldkatalysierten Verfahren zu beobachten ist und sich dies naturgemäß in der Anzahl der Veröffentlichungen zu strukturellen Charakterisierungen dieser Katalysatoren widerspiegelt. Durch Vergleich von Daten aus Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen zum Buried Volume konnte ein linearer Zusammenhang zwischen dem TOLMAN-Winkel und dem Buried Volume festgestellt werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Einfluss des zweiten an das Goldatom koordinierten anionischen Liganden auf das Buried Volume vernachlässigt und der sterische Anspruch von NHC- und Phosphin-Liganden folglich aus Komplexen der Form  $[\text{LAuCl}]$  abgeleitet werden kann.

Die Methode von CAVALLO et al. ermöglicht somit eine rasche Abschätzung der sterischen Eigenschaften von NHC- und Phosphinliganden.<sup>[50-53]</sup> Als besonders attraktiv ist der Umstand zu werten, dass sich der Grad der Raumerfüllung von Phosphinen und NHC-Liganden miteinander vergleichen lassen. Aufgrund der mittlerweile recht zahlreich verfügbaren kristallographischen Daten und der vergleichs-

weise einfachen Anwendung des auf der SambVca-Homepage zur Verfügung gestellten Interfaces dürfte sich dieser Algorithmus in naher Zukunft als Mittel der Wahl zur Bestimmung sterischer Eigenschaften von Liganden durchsetzen.

Die Bestimmung der Donorfähigkeit von Phosphin-Liganden geht auf einen von STROHMEIER im Jahre 1967 veröffentlichten Ansatz zurück, in dem die Carbonyl-Streckschwingungsfrequenzen  $\nu_{\text{CO}}$  in Komplexen der Art  $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3]$  von der elektronischen Natur des Phosphins abhängt. Durch elektronenreiche Phosphinliganden wird die Elektronendichte am Metall erhöht und ein Teil über  $\pi$ -Rückbindung in antibindende  $\pi^*$ -Orbitale des Carbonyl-Liganden übertragen. Da hierdurch die C–O-Bindung geschwächt wird, entspricht eine kleine Streckschwingungsfrequenz  $\nu_{\text{CO}}$  einer hohen Donorfähigkeit des Liganden.<sup>[54]</sup>

TOLMAN erkannte hierbei, dass Ligandeigenschaften wie  $\sigma$ -Donorfähigkeit und  $\pi$ -Akzeptorcharakter den Hauptbeitrag zum gesamten Donorvermögen bei Phosphinen liefern und sich diese mit Hilfe der Infrarotspektroskopie durch Messung der Carbonyl-Streckschwingungsfrequenz  $\nu_{\text{CO}}$  direkt bestimmen lassen.<sup>[49; 55]</sup> Diese Streckschwingungsfrequenz wird als „*Tolman Electronic Parameter TEP*“ bezeichnet. Die mit diesem Ansatz ermittelten elektronischen Parameter sind für eine Vielzahl an Phosphinen tabelliert. Dies eröffnete die Möglichkeit, für die individuellen Substituenten ein Inkrementensystem zu entwickeln, mit dessen Hilfe sich TEP-Erwartungswerte für unbekannte Phosphin-Liganden abschätzen lassen. Dieses Inkrement-Additionsverfahren setzt sich aus einer Bezugsgröße, dem Referenzphosphin  $\text{PtBu}_3$  **L2**, sowie den jeweiligen substituentenabhängigen Inkrementwerten zusammen.<sup>b</sup> Zu jedem von *tert.*-Butyl verschiedenen Rest wird ein Substituenteninkrementfaktor  $\chi$  zum TEP der Bezugsgröße  $\text{PtBu}_3$  von  $2056.1 \text{ cm}^{-1}$  addiert. Für unsymmetrisch substituierte Phosphine ermöglicht Gleichung 6 hierfür eine relativ zuverlässige Abschätzung der zu erwartenden  $\nu_{\text{CO}}$ -Streckschwingungswerte unbekannter Phosphine.

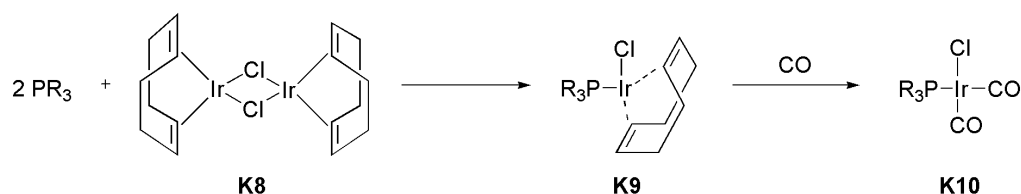
$$\nu_{\text{CO}}(\text{PX}_1\text{X}_2\text{X}_3) = 2056.1 + \sum_{i=1}^3 \chi_i [\text{cm}^{-1}]$$

Gleichung 6 – Abschätzung des TEP mit Hilfe eines auf  $\text{PtBu}_3$  als Referenzphosphin basierenden Inkrementensystems.

Die Methodik, die  $A_1$ -Valenzschwingung als Maß für die Donorfähigkeit eines Liganden heranzuziehen, wurde von CRABTREE auf Iridium-Carbonyl-Komplexe  $[\text{ClIr}(\text{CO})_2\text{PR}_3]$  erweitert, da das zur Darstellung der entsprechenden Nickel-Phosphin-Komplexe notwendige Nickeltetracarbonyl hochtoxisch ist.<sup>[56]</sup> LEUTHÄUßER und PLENIO bestimmten mit Hilfe dieser Vorgehensweise das Donorvermögen einer Reihe 4,4'-substituierter *N*-heterocyclischer Carben-Liganden.<sup>[57]</sup> Die Synthese der entsprechenden Iridium-

<sup>b</sup> Die Wahl von  $\text{PtBu}_3$  als Referenzphosphin beruht auf dem Umstand, dass dieses zur Zeit von TOLMAN das tertiäre Phosphin mit dem größten  $\sigma$ -Donorvermögen und der geringsten  $\pi$ -Akzeptorstärke und folglich das seinerzeit am basischsten bekannte Phosphin darstellt.

Carbonyl-Komplexe erfolgt dabei ausgehend von einer wesentlich ungiftigeren Vorstufe **K8**, aus der nach Ligandensubstitution zunächst die Iridium-cod-Komplexe **K9** erhalten werden. Die nachfolgende Umsetzung mit Kohlenmonoxid liefert die entsprechenden Iridium-Carbonyl-Komplexe **K10** (vgl. Schema 2.5).<sup>[58]</sup>



Schema 2.5 – Synthese von Iridium-Phosphin-Carbonyl-Komplexen **K10** aus dem im Vergleich zu  $\text{Ni(CO)}_4$  weniger toxischen  $[\text{Ir(Cl)cod}]_2$  **K8**.

Die Carbonyl-Streckschwingungsfrequenzen in den Iridium-Komplexen **K10** ergeben im Wellenzahlenbereich von  $1900 - 2100 \text{ cm}^{-1}$  zwei scharfe Banden. Das arithmetische Mittel dieser beiden Schwingungsfrequenzen wird zur Bestimmung des TEP herangezogen. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenz der CO-Valenzschwingung in den Iridium-Komplexen linear mit der von STROHMEIER aufgestellten Skala korreliert. Daher lassen sich die Daten der Iridium-Komplexe mit Hilfe einer empirischen Gleichung in die Skala der Nickel-Komplexe umrechnen (siehe Gleichung 7).<sup>[56]</sup>

$$\text{TEP} = 0.722 \cdot \nu_{\text{mittel}}(\text{CO}) + 593 \left[ \text{cm}^{-1} \right]$$

Gleichung 7 – Berechnung des TEP mittels IR-spektroskopischer Analyse von Iridium-Phosphin-Carbonyl-Komplexen

Ein anderer Ansatz zur Bestimmung des Donorverhalten verschiedener NHC-Liganden nutzt die Streckschwingungsfrequenz von *trans*-ständigen Carbonyl-Liganden in Rhodium-NHC-Carbonyl-Komplexen.<sup>[59-60]</sup>

Der Vergleich der unterschiedlichen Methoden zeigt, dass in der chemischen Literatur eine Vielzahl an Daten hinsichtlich des Donorverhaltens von Liganden existiert, welche auf Untersuchungen an Tricarbonyl-Nickel-Komplexen beruhen. Der Toxizität von  $[\text{Ni(CO)}_4]$  Rechnung tragend umgeht die von CRABTREE eingeführte Methode dessen Verwendung und gestattet es, die aus den Iridium-Carbonyl-Komplexen gewonnenen Daten auf die auf Nickel-Komplexen basierende Skala umzurechnen. Dadurch wird der Vergleich der Donorfähigkeiten zwischen verschiedenen Ligandenklassen ermöglicht. Dessen ungeachtet existiert in der Literatur eine höhere Zahl an Daten über das Donorvermögen mit Hilfe von Rhodium-Komplexen, welche auf die Arbeiten von HERRMANN zurückgehen. Die Arbeiten von PLENIO et al. zeigten auf, dass eine lineare Abhängigkeit zwischen den jeweiligen Redoxpotentialen einerseits und den jeweiligen  $\nu_{\text{CO}}$ -Streckschwingungsfrequenzen anderer-

---

seits besteht. Auf diese Weise konnte eine Gleichung zur Umrechnung der Rhodium- in die Iridium-Skala entwickelt werden, welche den Vergleich zwischen den meisten literaturbekannten Liganden hinsichtlich ihres Donorvermögens erlaubt.<sup>[61]</sup>

Ausgehend von der allgemein anerkannten Annahme, dass die reine Donorfähigkeit von Phosphenen von der  $\sigma$ -Donorstärke einerseits und den  $\pi$ -Akzeptoreigenschaften andererseits abhängen entwickelte GIERING Mitte der achtziger Jahre das so genannte „*Quantitative Analysis of Ligand Effects (QALE)-Modell*“.<sup>[62-65]</sup> Dieses auf Basis von verfügbaren physikochemischen Daten entwickelte Modell wurde im Laufe der Zeit stetig verfeinert und erlaubt gegenwärtig mit einer hohen Genauigkeit die Beschreibung der sterischen und elektronischen Einflüsse, welche Phosphor-(III)-Liganden auf Metallzentren ausüben.<sup>[66-67]</sup> Zur Beschreibung dieser Ligandeigenschaften sind insgesamt vier stereoelektronische Parameter notwendig, welche in einer linearen freien Enthalpie Beziehung zueinander stehen (Gleichung 8).

$$\text{Ligandeigenschaft} = a \cdot \chi_d + b(\theta - \theta_{st})\lambda + c \cdot E_{Ar} + d \cdot \pi_p + e$$

Gleichung 8 – Beschreibung von Ligandeigenschaften anhand vier stereoelektronischer Parameter  $\chi_d$ ,  $\theta$ ,  $E_{Ar}$  und  $\pi_p$  mit Hilfe des QALE-Modells.

Die Ligandeigenschaften können gemäß Gleichung 8 als Summe vierer Parameter ausgedrückt werden. Neben jeweils einem Summanden zur Beschreibung der Donorfähigkeit und Raumbedarf eines Liganden beinhaltet der Ansatz von GIERING zwei weitere Terme, welche den  $\pi$ -Akzeptorcharakter sowie einen zusätzlichen elektronischen Einfluss, den sogenannten „Aryleffekt“, widerspiegeln.<sup>[68-71]</sup> Letztere Bezeichnung ist historischen Ursprungs und insofern unglücklich gewählt, als der ausgeübte elektronische Effekt keine exklusive Eigenschaft arylsubstituierter Liganden, sondern vielmehr aller nicht-Alkylsubstituenten darstellt.<sup>[72]</sup>

Eine alternative Methode zur Bestimmung der Donorfähigkeit von Liganden besteht in der Berechnung des TEP mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie.<sup>[73-74]</sup> Abhängig von der gewählten Methode liefern diese Berechnungen jedoch Daten, die zwischen fünf und zehn Prozent oberhalb der experimentell ermittelten Werte liegen.<sup>[75]</sup> Ein anderer theoretischer Ansatz verfolgt die Berechnung der Metall-Phosphin-Bindungslänge, wobei der Umstand ausgenutzt wird, dass Liganden mit guten  $\pi$ -Akzeptoreigenschaften kürzere Bindungslängen als reine  $\sigma$ -Donoren aufweisen.<sup>[76-79]</sup>

Resümierend betrachtet stellt der experimentell ermittelte TEP nach wie vor die allgemein akzeptierte Methode zur Bestimmung der Donorfähigkeit tertiärer Phosphin-Liganden dar. In der Vergangenheit haben verschiedene Ansätze sowohl theoretischer als auch praktischer Natur gezeigt, dass sich die Donorfähigkeit von Liganden auch mit anderen Methoden ermitteln lässt. Das QALE-Modell ermöglicht beispielsweise außerordentlich detaillierte Einblicke in die komplexe Natur eines Liganden, erscheint

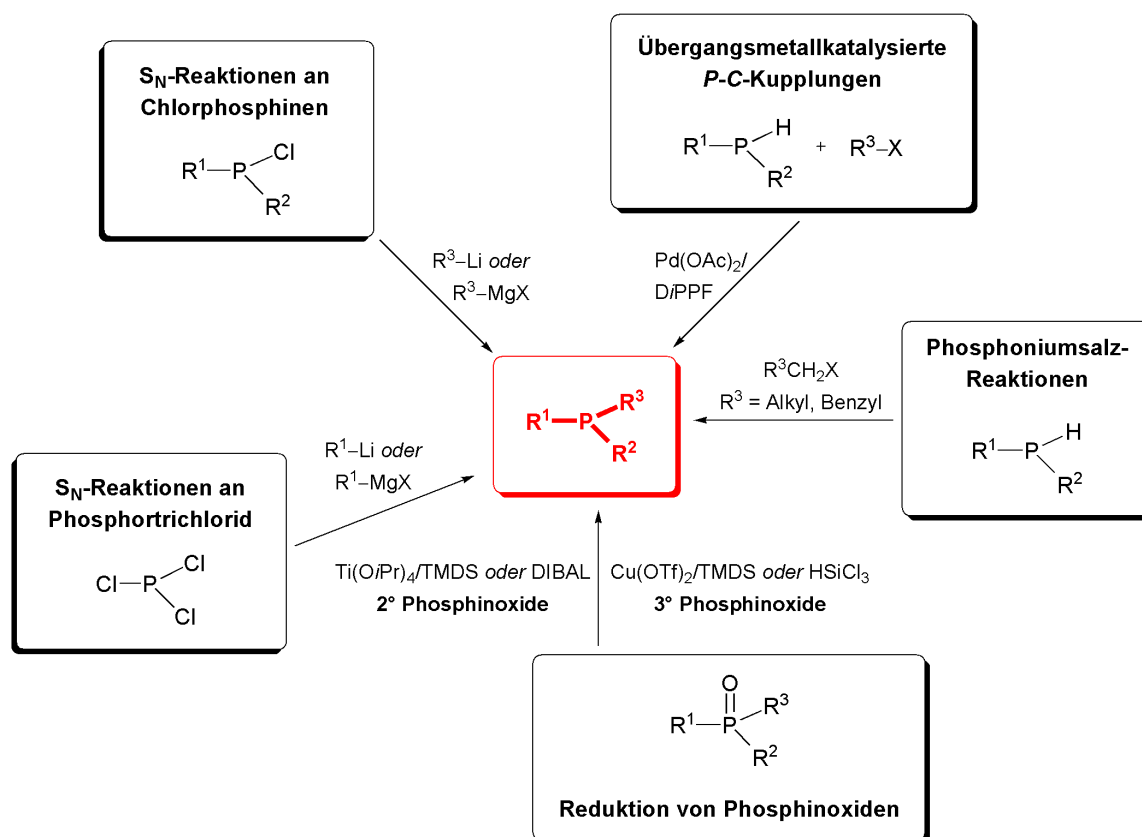


---

aber aufgrund mangelnder Verfügbarkeit an experimentellen Daten als wenig vorteilhaft in der praktischen Anwendung. Hier dürfte sich eine kombinierte Betrachtung aus TOLMAN-Winkel und dem klassischen TEP als weitaus praktikabler erweisen.

### 2.2.3. Stabilitätsfaktoren und Oxidationsreaktionen am Phosphin

Phosphine sind phosphororganische Verbindungen, die sich formal vom Monophosphan  $\text{PH}_3$ , dessen Wasserstoffatome durch organische Nucleophile substituiert wurden, ableiten. Die Darstellung im Laboratoriumsmaßstab erfolgt in der Regel über die Reaktion metallorganischer Verbindungen mit Phosphortrichlorid bzw. Chlorphosphinen. Schema 2.6 zeigt zusätzliche Synthesewege für die Herstellung symmetrischer und unsymmetrischer Phosphin-Liganden auf.<sup>[80-85]</sup>

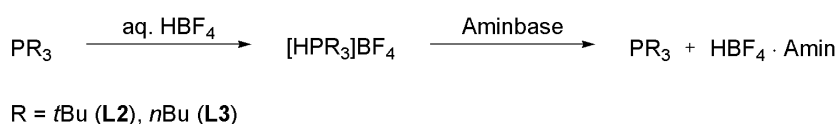


Schema 2.6 – Synthesewege zu Phosphinen mit  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Aryl, (Alkyl)}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Aryl, Alkyl, H}$  und  $\text{X} = \text{Br, Cl}$ . Die Reaktion von  $\text{HPR}_1\text{R}_2$  mit Alkyl- oder Benzylhalogeniden liefert die jeweiligen Phosphoniumsalze  $\text{HPR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}$ , aus denen die korrespondierenden Phosphine unter basischen Bedingungen freigesetzt werden.

Trotz der in der homogenen Katalyse günstigen Eigenschaft, infolge ihres weichen  $\sigma$ -Donorcharakters stabile und katalytisch aktive Metall-Komplexe zu bilden, ist die Verwendung von Phosphin-Liganden mitunter problematisch, da diese vor allem in Lösung aufgrund der Oxophilie des Phosphoratoms relativ leicht mit Sauerstoff zum entsprechenden Phosphinoxid reagieren können.

Insbesondere Trialkylphosphine stellen aufgrund ihrer potentiellen pyrophoren Eigenschaften nicht ungefährliche Reagenzien in der organischen Synthese dar. Diese sind im Labormaßstab unter inerten Bedingungen zwar durchaus handhabbar, bereiten aber spätestens bei der Übertragung von Synthesen im kleinen Maßstab auf technische Dimensionen Probleme. Hinsichtlich der Fragestellung, ob sich

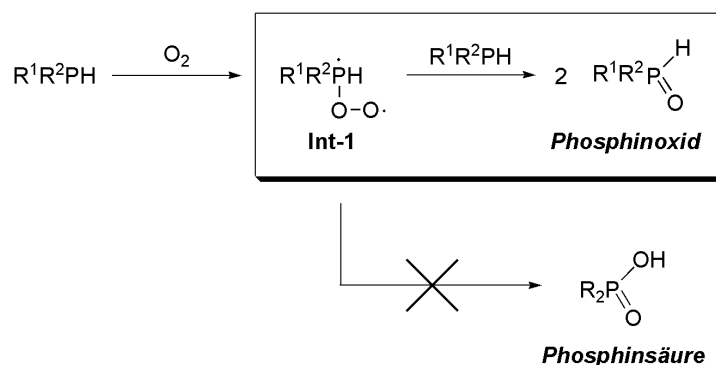
phosphinbasierte Katalysatorsysteme in Prozessen größeren Maßstabs wirtschaftlich einsetzen lassen, stellt die Bewertung von Kriterien bezüglich Stabilität und Handhabung der oftmals kostenintensiven Liganden einen gewichtigen Faktor im Entscheidungsfindungsprozess dar. Die Oxidationsneigung der Phosphine einschließlich ihrer phosphorhaltigen Vorstufen ( $R_1R_2PCl$  bzw.  $R_1PCl_2$  sowie  $R_1R_2PH$ , vgl. Schema 2.6) ist ein bekanntes Problem, wobei sich die jeweilige Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff im Allgemeinen schwierig vorhersagen lässt. Das historisch bedeutsamste und bei weitem meist eingesetzte Phosphin, Triphenylphosphin **L1**, ist beispielsweise derart lagerstabil, dass dieses ohne Schutzgasatmosphäre aufbewahrt werden kann, wohingegen Tri-*tert*.-butylphosphin **L2** normalerweise in Ampullen oder Septenflaschen unter Schutzgas vertrieben wird und sich bei Luftkontakt spontan entzünden kann. Um die Handhabung der pyrophoren Trialkylphosphine als Reagenz zu vereinfachen veröffentlichten NETHERTON und FU im Jahre 2001 den Einsatz von lagerbaren, luftstabilen Trialkylphosphoniumsalzen. Diese werden unter basischen Bedingungen *in situ* deprotoniert und können somit als Ersatz für die oftmals pyrophoren freien Phosphine dienen.<sup>[86]</sup>



Schema 2.7 – Überführung der luftempfindlichen Phosphine **L2** und **L3** in lagerstabile Phosphoniumsalze.

Eine andere Strategie nutzt die entsprechende Phosphin-Boran-Addukte, um die Lagerstabilität oxidationsempfindlicher Liganden sicherzustellen. Diese werden in der Regel erst unmittelbar vor der katalytischen Reaktion bzw. *in situ* durch basische Reaktionsbedingungen zum freien Phosphin entschützt.<sup>[87-89]</sup>

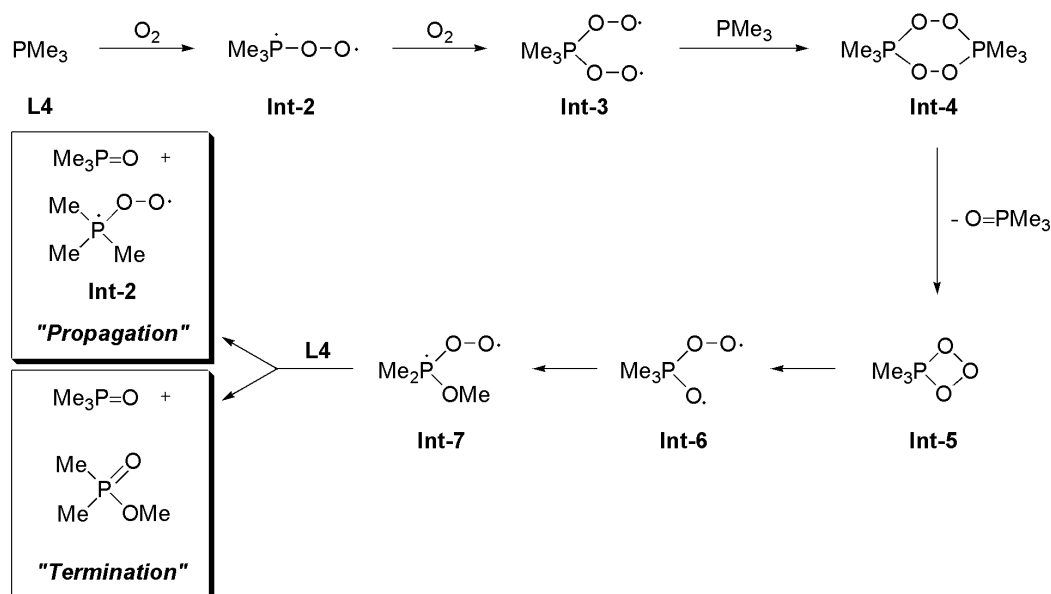
Die Kenntnis über die Ursache unterschiedlicher Oxidationstendenzen einzelner Phosphin-Liganden ist mitnichten nur von akademischem Interesse, wie der folgende Abschnitt zeigt. Der Mechanismus der Oxidation ist dabei im Wesentlichen gut verstanden. Aus mechanistischer Perspektive herrscht Einigkeit darüber, dass die zu Phosphinoxiden führenden Reaktionen über peroxidische Zwischenstufen verlaufen. CURRIER und RAUHUT untersuchten recht früh Oxidationsreaktionen an sekundären Phosphinen und zeigten bereits 1961, dass Oxidationen an  $R_1R_2PH$  unter Umgebungsatmosphäre stets zu den jeweiligen sekundären Phosphinoxiden und nicht zu den mechanistisch möglichen und unter extremen Bedingungen durchaus gebildeten Phosphinsäuren führen. Der vorgeschlagene Mechanismus geht von einem peroxidisch an den Phosphor gebundenen Sauerstoff aus, welcher in der nachfolgenden Reaktion mit einem weiteren Phosphin-Molekül zum entsprechenden Phosphinoxid reagiert (Schema 2.8, oberer Weg).<sup>[90]</sup>



Schema 2.8 – Postulierter Mechanismus für die Oxidation von sekundären Phosphinen.

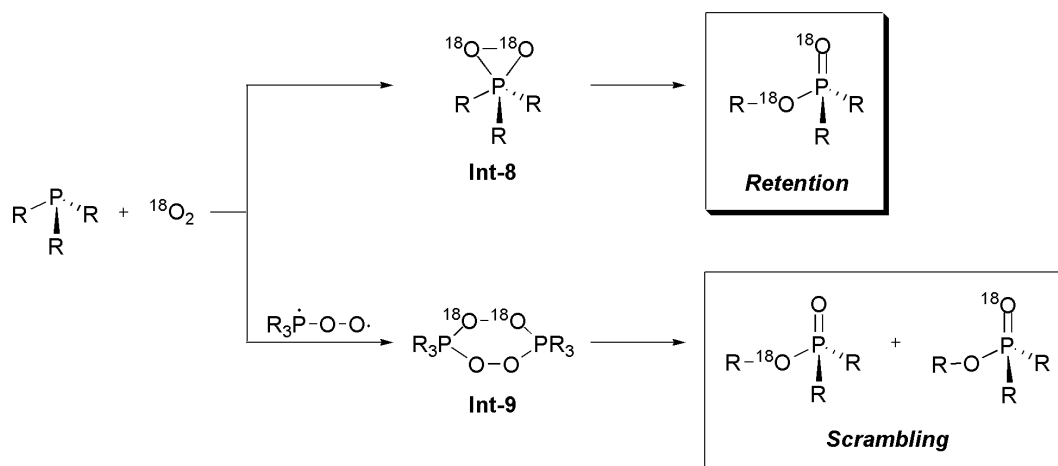
BUCKLER stellt dieses peroxidische Intermediat jedoch in Frage. In einer Studie zu Autoxidationsreaktionen von Trialkylphosphinen berichtet er über eine Abhängigkeit zwischen der Lösemittelpolarität und der Menge des jeweilig gebildeten Phosphinoxids. Aufgrund dieses Zusammenhangs zieht er Initiierungsreaktionen in Betracht, in denen Alkoxyradikale die zentrale Rolle spielen. Die infolge der Reaktion von Alkylradikalen mit Sauerstoff gebildeten Radikale sollen die eigentliche Oxidation der Phosphine bewirken.<sup>[91]</sup>

In der Gasphasenreaktion zwischen  $\text{PMe}_3$  **L4** mit Sauerstoff konnte ein Schlüsselintermediat identifiziert werden, welches ebenfalls von einer Zwischenstufe ausgeht, in der das Sauerstoffmolekül peroxidisch an den Phosphor gebunden ist. Die anfänglich offenkettige Zwischenstufe **Int-2** kann ein zweites Sauerstoffmolekül anlagern und so die Dimerisierung zwischen **Int-3** mit einem weiteren Phosphin zum Diperoxid **Int-4** ermöglichen. Die Abspaltung eines Moleküls Trimethylphosphinoxid liefert die cyclische Zwischenstufe **Int-5**, aus der nach zwei Umlagerungsprozessen schließlich **Int-7** gebildet wird. Durch Reaktion zwischen **Int-7** und einem weiteren **L4**-Molekül wird schließlich das entsprechende Phosphinoxid erhalten, wobei die Reaktionskaskade entweder in einem terminierenden, in dem neben dem Phosphinoxid das Koppelprodukt *Bis*-Dimethyl(methoxy)phosphinat gebildet wird, oder in einem propagierenden Schritt, in dem die Reaktion mit einem  $\text{PMe}_3$ -Molekül zur erneuten Bildung von **Int-2** und Phosphinoxid führt, mündet (Schema 2.9).<sup>[92]</sup>



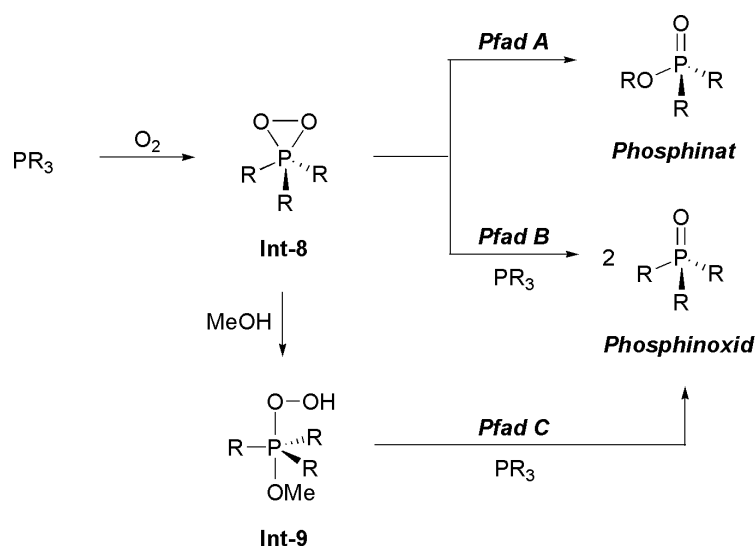
Schema 2.9 – Intermediate und Produkte in der Gasphasenreaktion zwischen **L4** und Sauerstoff.

SAWAKI et al. berichten in den neunziger Jahren ebenfalls über cyclische Intermediate in der photoinduzierten Oxidation von Phosphinen.<sup>[93]</sup> Diese Phosphadioxiran-Intermediate fungieren ohne jeglichen Radikalcharakter als elektrophile Sauerstoffübertragungsreagenzien.<sup>[94]</sup> Bereits die Arbeiten von FOOTE et al. verneinen eine von BUCKLER vorgeschlagene acyclische Anbindung des Sauerstoffmoleküls an den Phosphordonor und stützen die vorgebrachten Erkenntnisse auf einem theoretischen Fundament.<sup>[95]</sup> Eine Reaktion zu einem **Int-4** zu (vgl. Schema 2.9) analogen Diperoxid mit nachfolgendem Zerfall kann anhand durchgeführter Tracerexperimente mit  $^{18}\text{O}$ -markierten Sauerstoff ausgeschlossen werden. Die Oxidation von **L1** liefert in kleinen Mengen das korrespondierende Phosphinat, wobei für dessen Bildung ein uni- oder bimolekularer Reaktionspfad denkbar ist. Der unimolekulare Mechanismus verläuft dabei über eine Umlagerungsreaktion aus **Int-8**, in dem im Reaktionsprodukt beide isotoopenmarkierte Sauerstoffatome enthalten sind („Retention“). Im Gegensatz hierzu verläuft der bimolekulare Reaktionspfad über die sechsgliedrige Zwischenstufe **Int-9**, aus der nur jeweils einfach  $^{18}\text{O}$ -angereicherte Produkte hervorgehen („Scrambling“). Die erhaltenen Daten zeigen, dass bevorzugt dasjenige Phosphinat gebildet wird, welches beide isotoopenmarkierte Sauerstoffatome trägt, was als zusätzlicher Beleg für die Existenz cyclischer Phosphadioxirane **Int-8** aufgeführt wird (vgl. Schema 2.10).<sup>[93]</sup>



Schema 2.10 – Mögliche Reaktionspfade für die Bildung von Phosphinaten aus Umlagerungsreaktionen.

Die Bedeutung einer potentiellen Phosphadioxiran-Zwischenstufe wird durch die zusätzlichen Arbeiten von SELKE et al. unterstrichen. Für die Photooxidation eines *ortho*-substituierten Arylphosphins berichten sie über zwei mögliche Reaktionspfade, die zu jeweils unterschiedlichen Produkten führen. Den publizierten Ergebnissen zufolge kann die intramolekulare Umlagerungsreaktion des Phosphadioxirans **Int-8** einerseits zum entsprechenden Phosphinat führen (vgl. Schema 2.11, **Pfad A**). Zum anderen wird eine Reaktion mit einem weiteren Phosphin-Molekül in Betracht gezogen, die das entsprechende Phosphinoxid hervorbringt (vgl. Schema 2.11, **Pfad B**).<sup>[94; 96]</sup>



Schema 2.11 – Zu Posphinaten und Phosphinoxiden führende Umlagerungsreaktionen aus cyclischen Phosphadioxiran-Intermediaten.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Oxidation von Phosphinen mit einer in der Nähe des Donoratoms erhöhten sterischen Belastung eher zu den intramolekularen Umlagerungsprodukten führt als zu den Phosphinoxiden. Aus den Beobachtungen kann aus mechanistischer Sicht geschlossen

werden, dass die zur Oxidation notwendige räumliche Annäherung eines zweiten Phosphins durch sperrige Substituenten behindert wird, was die intramolekulare Weiterreaktion begünstigt. Die Beobachtung, dass die Oxidation in aprotischen Medien Produktgemische mit veränderlichen Anteilen an Phosphinaten und Phosphinoxiden liefert, wird mit der Bildung des cyclischen Phosphadioxirans **Int-8** als reaktive Zwischenstufe erklärt. Diese Begründung ist gleichsam konsistent mit der Beobachtung, dass in protischen Medien ausschließlich Phosphinoxide gebildet werden. **Int-8** lässt sich solvolytisch zum fünffachkoordinierten Hydroperoxid **Int-9** umsetzen. Dieses reagiert mit einem weiteren Phosphin-Molekül schließlich zu insgesamt zwei Molekülen Phosphinoxid, was deren ausschließliche Bildung in protischen Medien erklärt (vgl. Schema 2.11, *Pfad C*).

Dass die sterische Abschirmung des Elektronenpaares am Phosphor möglicherweise den bedeutsameren Anteil an der Oxidationsresistenz darstellt, zeigen die Arbeiten von BUCHWALD und BARDER. Die bemerkenswert hohe Lagerstabilität einer ganzen Serie hochaktiver, auf Biarylstrukturen aufbauenden Phosphin-Liganden führte naturgemäß zu der Frage, welche der Faktoren sich für die hohe Stabilität verantwortlich zeichnen. BARDER et al. bestimmten die Oxidationsresistenz einer Vielzahl von Phosphin-Liganden, indem sie diese unterschiedlichen oxidativen Bedingungen aussetzten und die jeweilige Menge des gebildeten Phosphinoxids via  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie ermittelten.<sup>[97]</sup> In dieser kombinierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Substitution eines Alkylrests gegen eine aromatische Gruppierung bereits eine gewisse Stabilisierung des Phosphins bewirkt. Während  $\text{PCy}_3$  **L5** unter allen untersuchten Bedingungen mit einem Anteil >99% in Form seines Oxids vorliegt, beträgt der Anteil an freiem Phosphin bei  $\text{Cy}_2\text{PPh}$  **L6** unter  $\text{O}_2$ -Atmosphäre und RT lediglich 7%. Bei höheren Temperaturen erweist sich **L6** mit einem Anteil >99% an gebildetem Phosphinoxid dennoch als signifikant instabiler als **L1** (72%) oder *CyclohexylJohnPhos* **L7** (80%, siehe Tabelle 2.1).

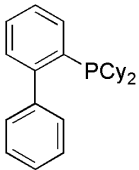
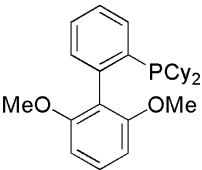
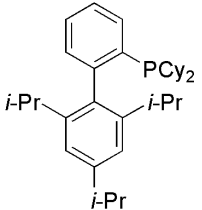
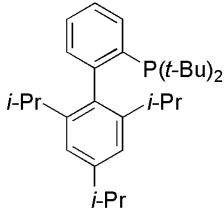
Struktur				
	<b>L7</b>	<b>L8</b>	<b>L9</b>	<b>L10</b>
Phosphin	CyclohexylJohnPhos	SPhos	XPhos	tert.-Butyl-XPhos
% $\text{R}_3\text{P=O}$ (Luft)	80	65	8	11
% $\text{R}_3\text{P=O}$ ( $\text{O}_2$ )	97	95	28	13

Tabelle 2.1 – Anteil des gebildeten Phosphinoxids in Toluol bei 100°C und verschiedenen Umgebungsatmosphären nach 65 Stunden.

---

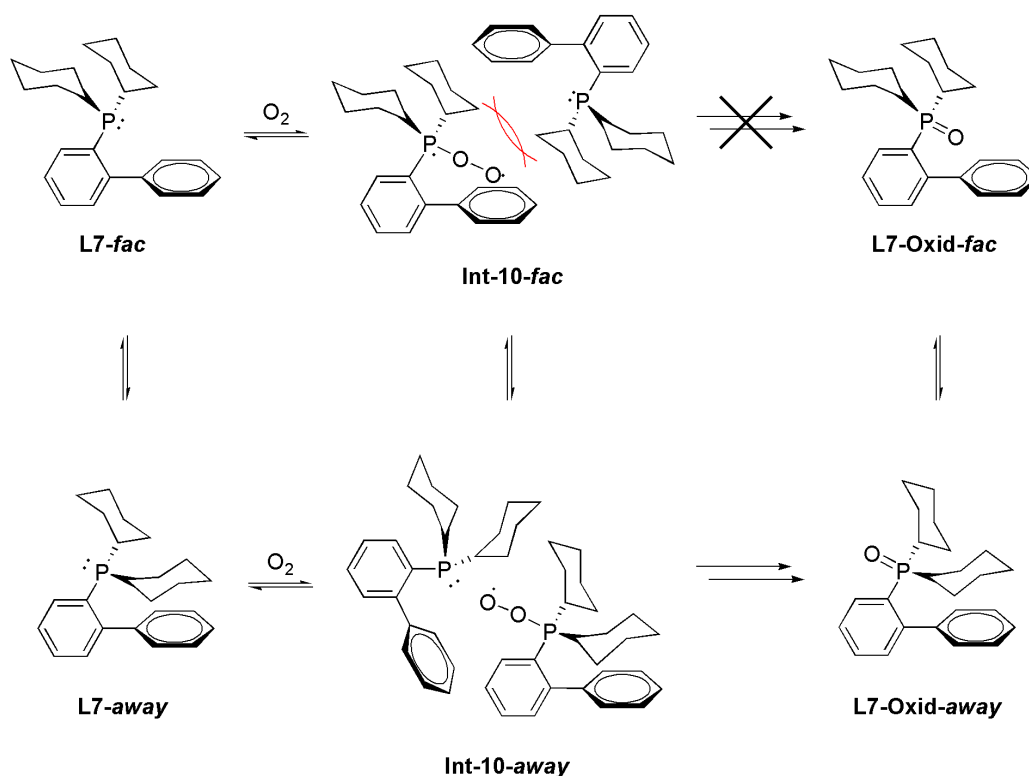
Eine weitere Stabilisierung erfahren die Liganden, wenn eine Funktionalisierung mit geeigneten Substituenten in der 2'- und 6'-Position des Biarylrückgrats erfolgt (siehe Tabelle 2.1, *SPhos* **L8**). Das Einführen voluminöser Substituenten in der Umgebung des Phosphors bewirkt eine erhöhte räumliche Abschirmung des Donoratoms, wodurch die Resistenz der Phosphine gegenüber Oxidationsreaktionen erheblich zunimmt (vgl. Tabelle 2.1, *XPhos* **L9** und *tert.-Butyl-XPhos* **L10**). Auf Basis dieser Erkenntnisse kann somit formuliert werden, dass sowohl die Größe der an das Phosphoratom direkt gebundenen Alkylsubstituenten als auch die Größe der Substituenten in 2'- und 6'-Position des funktionalisierten Biarylrückgrats einen signifikanten Einfluss auf die Oxidationsgeschwindigkeit ausübt. BARDER und BUCHWALD begründen die Stabilität der Biaryl- oder BUCHWALD-Phosphine mit einer gehinderten Rotation des Phosphorzentrums vor der eigentlichen Oxidation. Aus früheren Untersuchungen an **L7** und **L8** ist bekannt, dass die entsprechenden Pd(0)-Komplexe eine ungewöhnliche Stabilisierung erfahren, die auf eine Wechselwirkung des Palladiums mit dem nicht-phosphortragenden Arylring zurückzuführen sind. Diese anfänglich als Ursache für die Oxidationsinhibierung in Betracht gezogene mögliche attraktive Wechselwirkung zwischen dem distalen Arylring und dem freien Elektronenpaar des Phosphordonors konnte durch DFT-Rechnungen letztlich nicht bestätigt werden. Die experimentellen Ergebnisse lassen jedoch in Verbindung mit theoretischen Daten den Schluss zu, dass vor allem die hohe sterische Belastung am Donoratom ausschlaggebend für die Oxidationsresistenz bestimmter Phosphine ist und der Gesamtelektronendichte am Donor eine bedeutend geringere Rolle zugestanden werden muss.

Die Ursache dieses sterischen Effekts wurde von BARDER und BUCHWALD mit zwei möglichen Reaktionspfaden, welche von unterschiedlichen Konformationsisomeren ausgehen, erläutert. Am Beispiel von **L7** werden zwei unterschiedliche Konformere **L7-*fac*** und **L7-*away*** diskutiert, die sich jeweils ineinander umwandeln können. Völlig konträr gegenüber den jüngst diskutierten Phosphadioxiran-Intermediaten wird in diesem Zusammenhang eine acyclische Zwischenstufe postuliert, was bei den großen Dialkylbiaryl-Phosphinen aber durchaus als nicht ungerechtfertigt erscheint (siehe Schema 2.12).

Phosphine mittleren sterischen Anspruchs ( $R = iPr, Cy$ ) weisen mit durchschnittlich 13 kcal/mol deutlich niedrigere Aktivierungsparameter für die *P-C*-Rotation auf als voluminöse Substituenten. Die bei sperrigen Gruppen höheren Aktivierungsbarrieren von rund 25 kcal/mol beruhen auf einer zunehmend gehinderten Rotation, wenn sich die an das Phosphoratom gebundenen Alkylsubstituenten im Verlauf der Rotation über den aromatischen Ring bewegen. Durch besonders sperrige Reste am Donoratom, wie sie beispielsweise in **L9**, **L10** oder **L11** vorhanden sind, sind die zu **L7-*fac*** analogen Konformationen, in denen das Elektronenpaar dem distalen Arylring zugewandt liegt, aufgrund sterischer Wechselwirkungen favorisiert. Eine Oxidation des Phosphordonors nach dem in Schema



2.12 dargestellten unteren Reaktionspfad unterbleibt damit. Zwar kann ein Angriff von Sauerstoff an den Phosphordonor in **L7-fac** nicht unterbunden, jedoch die Folgereaktion mit einem zweiten Phosphinliganden zum Phosphinoxid **L7-Oxid-fac** aufgrund der repulsiven sterischen Wechselwirkungen in **Int-10-fac** verhindert werden (Schema 2.12, oben).<sup>[97]</sup>



Schema 2.12 – Möglicher Mechanismus zur Erklärung der Oxidationsresistenz sperriger Biarylphosphine am Beispiel von *CyclohexylJohnPhos* **L7**.

SHAUGHNESSY et al. untersuchten in einer explorativen Studie hinsichtlich der katalytischen Eigenschaften von Neopentylphosphinen simultan deren Neigung zur Oxidation (siehe Tabelle 2.2). Sie synthetisierten die Phosphine **L12** - **L14** und setzten diese einer normalen Umgebungsatmosphäre aus. Mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie bestimmten sie die Menge an freiem Phosphin und korrelierten diese mit physikochemischen Daten. Die Bereitwilligkeit, mit der die Phosphine oxidiert werden, nimmt in der Reihenfolge *TNpP* **L12** < *TBDNpP* **L13** < *DTBNpP* **L14** zu (vgl. Tabelle 2.2). Durch Vergleich mit IR-spektroskopischen Daten lässt sich eine Tendenz ableiten, nach der ein Zusammenhang zwischen Oxidationsresistenz und Donorfähigkeit hergestellt werden kann. Mit zunehmender Streck-schwingungsfrequenz der Rhodium-Carbonyl-Komplexe verringert sich augenscheinlich die Oxidations-neigung. Der Vergleich des Anteils an nicht oxidiertem Phosphin mit theoretischen Daten zeigt jedoch, dass diese Argumentation bei Betrachtung von **L12** und **L13** weniger plausibel erscheint: Die berechneten HOMO-Energien besitzen nahezu identische Werte.

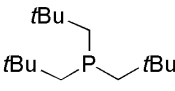
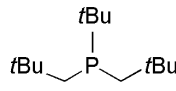
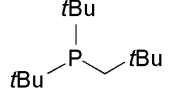
Struktur			
	<b>L12</b>	<b>L13</b>	<b>L14</b>
Phosphin	TNpP	TBDNpP	DTBNpP
Kegelwinkel	227°	210°	198°
$\nu(\text{trans-L}_2\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl})$	1950 cm <sup>-1</sup>	1946 cm <sup>-1</sup>	1939 cm <sup>-1</sup>
HOMO	-5.86 eV	-5.85 eV	-5.74 eV
% PR <sub>3</sub> (3h)	> 96	56	25
% PR <sub>3</sub> (6 h)	> 96	40	10
% PR <sub>3</sub> (30 h)	> 96	28	< 1

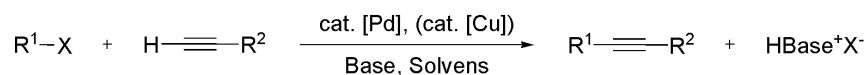
Tabelle 2.2 – Zusammenstellung physikochemischer Daten und Ausmaß der Oxidationsneigung für die Neopentylphosphine **L12** - **L14**.

Ein weiterer Hinweis auf die von BARDER und BUCHWALD getroffenen Kernaussagen ist der augenscheinliche Zusammenhang zwischen den Kegelwinkeln von **L12** - **L14** und den Ergebnissen der Untersuchungen zur Oxidationsneigung. Während das in der untersuchten Serie sterisch am wenigsten anspruchsvollsten Phosphin **L14** nach drei Stunden bereits zu etwa 75% in Form seines Oxids vorliegt, sind es bei dem voluminöseren **L13** nur etwa 40%. Das sperrige **L12** weist mit einem über die gesamte Dauer konstanten Anteil von größer als 96% die höchste Stabilität auf und lässt sich selbst nach neuntägigem Aussetzen der Reinsubstanz an Luft nicht zum korrespondierenden Phosphinoxid oxidieren. Die Erkenntnisse von BARDER und BUCHWALD scheinen somit im Wesentlichen zuzutreffen, wenngleich SHAUGHNESSY et al. die Stabilität von **L12** dem Zusammenspiel zwischen günstigen elektronischen und sterischen Effekten zuschreiben.<sup>[98]</sup>

Wie unschwer zu erkennen ist, lässt sich eine Reihe von Faktoren formulieren, welche die Stabilität von Phosphin-Liganden insbesondere im Kontext der zur Katalysatordeaktivierung führenden Oxidationsreaktionen günstig beeinflussen. Sterische Effekte scheinen bei oxidativen Prozessen einen bedeutenderen Einfluss auf die Oxidationsresistenz von Phosphinen zu haben als elektronische Faktoren. Ein Vergleich des lagerstabilen **L1** mit dem strukturell verwandten, aber viel leichter oxidierbaren **L5** verdeutlicht jedoch die nicht zu vernachlässigende Rolle elektronischer Effekte im Reaktionsgeschehen.

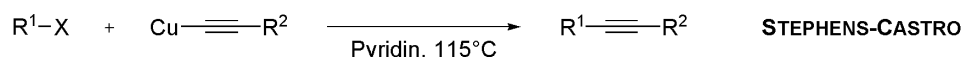
### 2.3. Die SONOGASHIRA-Reaktion

In der SONOGASHIRA-Reaktion wird ein terminales Alkin mit einem Substrat vinylicher oder aromatischer Grundstruktur, welches eine geeignete Abgangsgruppe trägt, in einer übergangsmetallkatalysierten C–C-verknüpfenden Kupplungsreaktion zu 1,3-Diarylacetylenen, den sogenannten „Tolanen“, umgesetzt (siehe Schema 2.13).



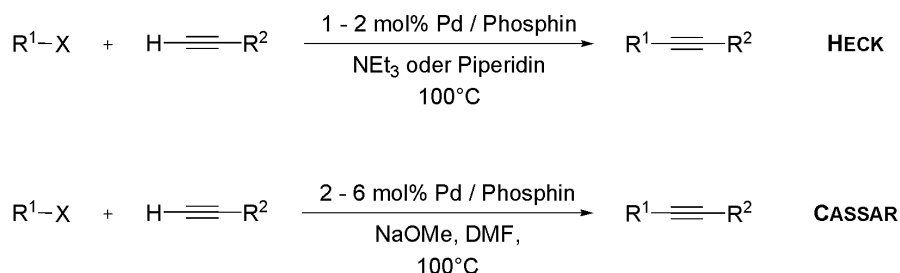
Schema 2.13 – Nettoreaktion bei der SONOGASHIRA-Kupplung. R<sup>1</sup> = Aryl, Hetaryl, Vinyl; R<sup>2</sup> = Aryl, Hetaryl, Alkyl, SiR<sub>3</sub>. Zur Natur der Abgangsgruppe X vgl. Schema 2.1.

Schon CASSAR und HECK berichteten im Jahre 1975 unabhängig voneinander über eine exklusiv palladiumkatalysierte Alkinylierung von Halogenaromaten bei erhöhten Reaktionstemperaturen in Gegenwart einer Aminbase.<sup>[99-100]</sup> Diese Reaktion ähnelt der damals bereits bekannten STEPHENS-CASTRO-Reaktion, in der Aryliodide mit einem in situ gebildeten Kupferacetylid zum gewünschten Kreuzkupplungsprodukt reagieren (vgl. Schema 2.14).<sup>[101]</sup>



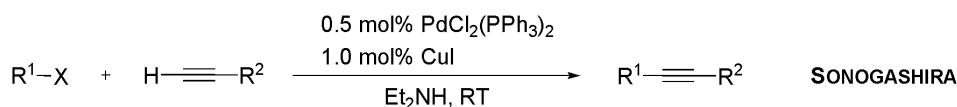
Schema 2.14 – Alkinylierung mit stöchiometrischen Mengen an Kupferacetyliden. R<sup>1</sup> = Phenyl, Vinyl; R<sup>2</sup> = Aryl, Alkyl.

HECKS Vorschrift zur Arylierung von Alkinen lehnte sich dabei an die (MIZOROKI)-HECK-Reaktion an, dem ersten Beispiel einer C–C-verknüpfenden Kreuzkupplungsreaktion, welche über einen Pd(0)/Pd(II)-Katalysezyklus verläuft.<sup>[99]</sup> Unter den beschriebenen basischen Bedingungen erfolgt die Kupplung mit Aryliodiden und -bromiden mit 1-2 mol% Pd-Katalysator. CASSAR verwendete statt der Aminbase Natriummethanolat in DMF als Lösemittel. Die Kupplung zum gewünschten Produkt lässt sich sowohl mit Pd(II)-Salzen als auch vorgefertigten Pd(0)-Komplexen durchführen, wenngleich unter diesen Bedingungen vergleichsweise höhere Katalysatorbeladungen notwendig sind.<sup>[100]</sup> Diese bahnbrechenden Vorarbeiten, welche den Grundstein für die Entwicklung hochaktiver Katalysatorsysteme gelegt haben, sind in Schema 2.15 zusammengefasst.



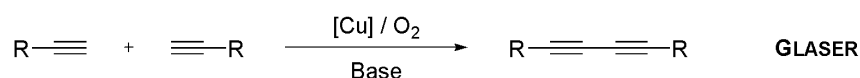
Schema 2.15 – Kupferfreie Alkinylierung aromatischer bzw. vinyli-scher Substrate. R<sup>1</sup> = Aryl, Vinyl; R<sup>2</sup> = Aryl, Alkyl; X = Br, I.

Kurze Zeit später zeigten SONOGASHIRA und HAGIHARA, dass sich diese Umsetzungen effizienter mit Zusatz eines Kupfer(I)-Salzes bei deutlich niedrigeren Reaktionstemperaturen durchführen lassen.<sup>[102]</sup> Diese Modifikation des Katalysatorsystems ermöglicht die Umsetzung zu den Produkten bereits bei Raumtemperatur (siehe Schema 2.16).



Schema 2.16 – Alkinylierung aromatischer bzw. vinyli-scher Substrate unter SONOGASHIRA-Bedingungen. R<sup>1</sup> = Aryl, Vinyl; R<sup>2</sup> = Aryl, Alkyl; X = Br, I.

Dem Cokatalysator wird daher die eigentliche Erhöhung der Reaktivität zugeschrieben, obwohl mit dem Einsatz von Kupfer auch Probleme wie beispielsweise der in Gegenwart von Sauerstoff ablaufenden Homodimerisierung von Alkinen als Konkurrenzreaktion verbunden ist. Dieser Prozess ist in der Literatur auch unter dem Begriff „GLASER-Kupplung“ bekannt (Schema 2.17).<sup>[103]</sup>



Schema 2.17 – Kupferkatalysierte oxidative Dimerisierung zweier terminaler Alkine zu 1,3-Diinen (GLASER-Kupplung).

Abgesehen von der ökologisch bedenklichen Verwendung von Kupfer(I)-Salzen erfordert deren Einsatz als Cokatalysator das Arbeiten unter einer Schutzgasatmosphäre, um einen Verlust wertvoller respektive schwer synthetisierbarer Alkine infolge der in Schema 2.17 dargestellten Nebenreaktion zu vermeiden. Eine weitere Möglichkeit zur Verringerung der Homodimerisierung besteht in der Entwicklung kupferfreier SONOGASHIRA-Katalysatoren, welche sich in den meisten Fällen jedoch als deutlich ineffizienter als die kupferhaltigen Systeme erwiesen haben.

---

Dessen ungeachtet stellt die SONOGASHIRA-Reaktion eine robuste Erweiterung der CASSAR-HECK-Reaktion dar und hat sich unter den C–C-verknüpfenden Kreuzkupplungsreaktionen mittlerweile als wichtigste Methode zur Verknüpfung eines terminalen Alkins mit einem  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatom aromatischer respektive vinyli-scher Natur entwickelt. Eine Literaturrecherche in SciFinderScholar nach dem Stichwort „SONOGASHIRA“ ergab für den Zeitraum zwischen 2007 und 2010 insgesamt 1500 Zitierungen, die sich vor allem mit dem Anwendungspotential bereits literaturbekannter Katalysatorsysteme beschäftigen.<sup>[104]</sup> Seit 2010 wurden sogar bereits über 2000 Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht, was die Bedeutung dieser Kreuzkupplungsvariante nochmals unterstreicht. Die aus den Alkinylierungsreaktionen resultierenden konjugierten  $\pi$ -Systeme stellen dabei Vorstufen für die Synthese von komplexen Naturstoffen, Pharmazeutika sowie neuartigen optischen und elektronischen Materialien dar. Die gewichtige Rolle von palladiumkatalysierten Alkinylierungen in der Totalsynthese wurde kürzlich von NICOLAOU in einem Übersichtsartikel beschrieben.<sup>[21]</sup> Aufgrund der überaus hohen Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und den mittlerweile vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen besitzt die SONOGASHIRA-Reaktion insbesondere im Bereich der pharmazeutischen Forschung ein hohes Potential. Einige pharmakologisch aktive Verbindungen<sup>c</sup>, welche mit Hilfe der SONOGASHIRA-Reaktion hergestellt wurden, sind in Abbildung 2.6 gezeigt.<sup>[105-110]</sup>

---

<sup>c</sup> API = Active Pharmaceutical Ingredient; in der neueren Literatur hat sich der Begriff „Drug Substance“ eingebürgert. Beide Bezeichnungen sind synonym zum deutschen Begriff „Wirkstoff“ zu verwenden.

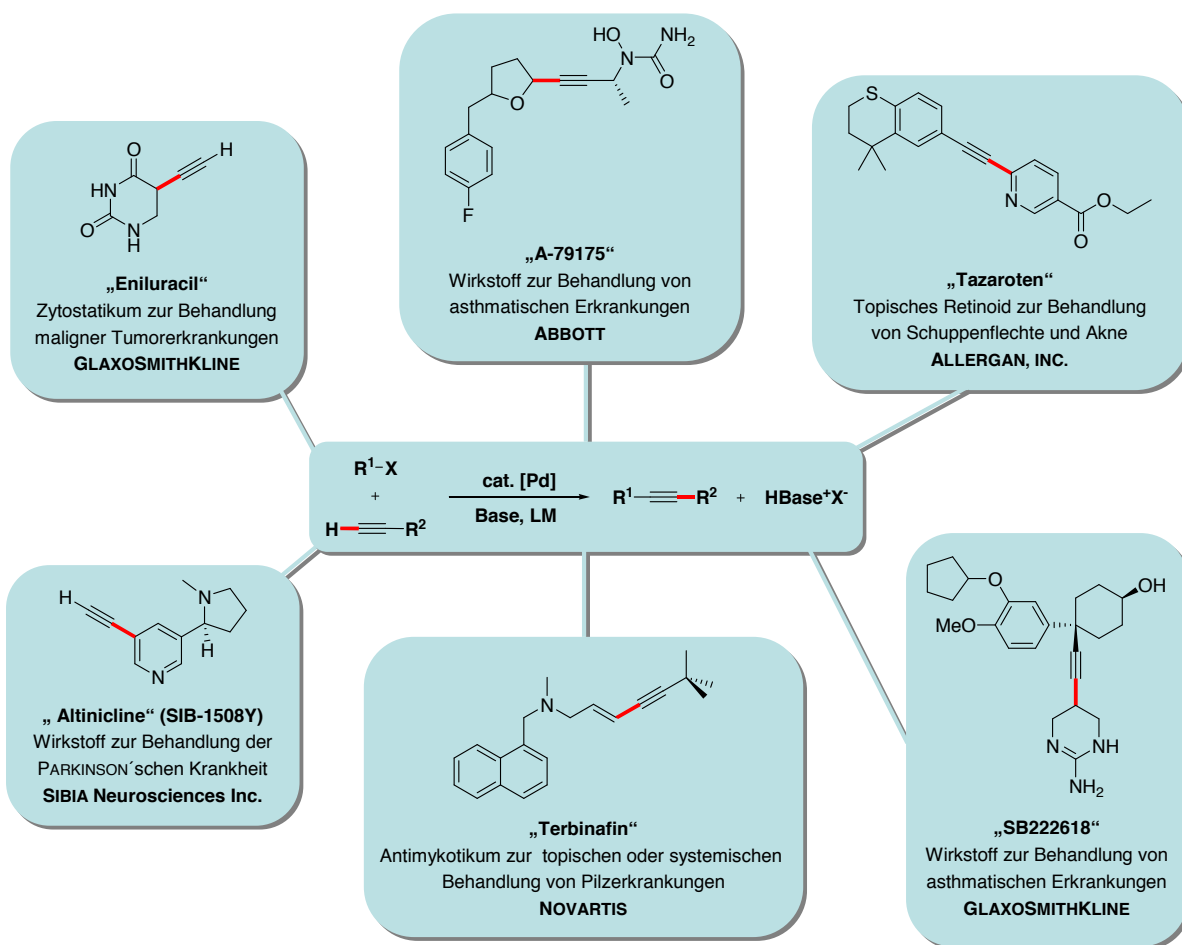
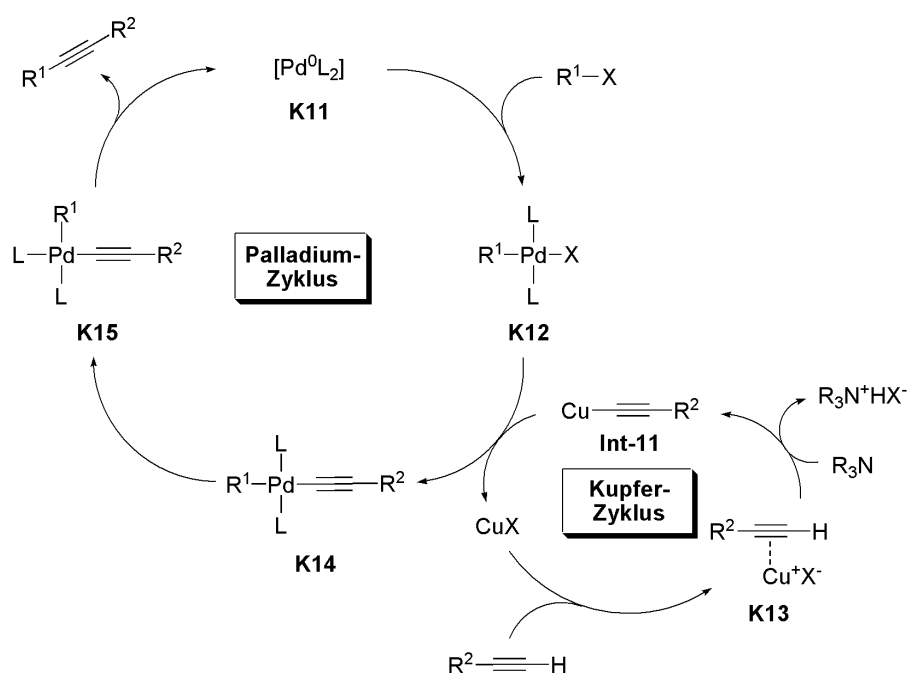


Abbildung 2.6 – Auswahl pharmakologisch aktiver Substanzen, welche mit Hilfe einer SONOGASHIRA-Reaktion hergestellt wurden. Die jeweils neu geknüpfte Bindung ist rot hervorgehoben.

### 2.3.1. Der klassische Cu-cokatalysierte „Lehrbuch-Mechanismus“

Aufgrund der bereits in Kapitel 2.3 erwähnten geringeren Leistungsfähigkeit der kupferfreien Katalysatorsysteme werden SONOGASHIRA-Reaktionen im Allgemeinen mit Palladium als eigentlichem Katalysator und Kupfer-(I)-Salzen als Cokatalysator durchgeführt. Da sich beide Varianten auch mechanistisch unterscheiden und der Mechanismus im Falle der kupferfreien Systeme innerhalb des Zyklus wechseln kann, beschränken sich mechanistische Betrachtungen im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich auf kupferhaltige Systeme.<sup>[111]</sup>

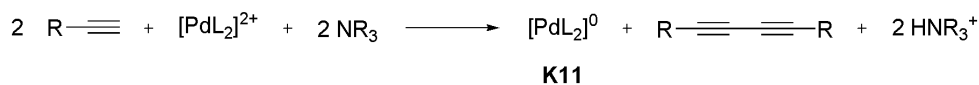
Der exakte Mechanismus der Reaktion ist unbekannt, da die Umsetzung der Ausgangsmaterialien zum gewünschten Produkt einen mehrstufigen komplexen Katalysezyklus beinhaltet und die zweifelsfreie Identifizierung sämtlicher Schlüsselintermediate ein zum gegenwärtigen Zeitpunkt unüberwindbares Problem darstellt. Dennoch lässt sich analog zu Schema 2.3 ein allgemein akzeptierter Katalysezyklus formulieren, welcher jedoch aus zwei voneinander unabhängigen Zyklen besteht (siehe Schema 2.18).



Schema 2.18 – Allgemein akzeptierter Mechanismus für die SONOGASHIRA-Reaktion.  $L = PR_3$ , Alkin, Solvens, Base;  $R^1 = \text{Aryl, Hetaryl, Vinyl}$ ;  $R^2 = \text{Aryl, Hetaryl, Alkyl, SiR}_3$ .

Der Palladiumzyklus ist identisch mit dem in Schema 2.3 allgemein formulierten Reaktionsmechanismus für C-C-verknüpfende Kreuzkupplungsreaktionen. Den Auftaktschritt im Katalysezyklus bildet die oxidative Addition. Da oftmals Pd(II)-Precursoren für diese Art von Reaktion eingesetzt werden, müssen diese zunächst in die entsprechenden Pd(0)-Phosphin-Komplexe - der eigentlichen katalytisch aktiven Spezies - überführt werden. Diese formale Reduktion zu **K11** kann in analoger

Weise zur kupferkatalysierten oxidativen Dimerisierung von terminalen Alkinen zu 1,3-Diinen (Schema 2.19) erfolgen, wobei die freiwerdenden Protonen durch die zugesetzte Base abgefangen werden.<sup>[112]</sup>



Schema 2.19 – Reduktion eines Pd(II)-Salzes zur katalytisch aktiven Pd(0)-Spezies.

Alternativ können auch Amine die Palladium(II)-Salze zu den entsprechenden Pd(0)-Komplexen reduzieren. Dieser von STRIETER, BLACKMOND und BUCHWALD formulierte Vorschlag basiert auf kalorimetrischen Untersuchungen in einer mechanistischen Studie zur Aminierung von *p*-Chlortoluol mit Morpholin.<sup>[113]</sup> Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine Reduktion zu Pd(0)-Spezies auch mit Hilfe anorganischer Basen erfolgen kann.<sup>[114]</sup>

Die Arbeiten von AN DER HEIDEN stützen jedoch die Hypothese, dass der in Schema 2.19 dargestellte Aktivierungsschritt in der Tat hauptverantwortlich für die Reduktion zur katalytisch aktiven Spezies **K11** ist.<sup>[115]</sup> In umfangreichen Studien konnte belegt werden, dass sich das aus der oxidativen Dimerisierung resultierende Homokupplungsprodukt bei jeder Reaktion nachweisen lässt und dessen Konzentration während der gesamten Katalyse konstant bleibt.<sup>[116-117]</sup> Nach erfolgter Bildung des katalytisch aktiven Pd(0)-Komplexes **K11** wird die eigentliche katalytische Reaktion durch dessen Insertion in die C(sp<sup>2</sup>)-X-Bindung des Aryl- bzw. Vinylhalogenids eingeleitet, wobei die Bereitwilligkeit zur oxidativen Addition wie bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnt von der Natur der Abgangsgruppe abhängt. Diese Beobachtung lässt sich mit den unterschiedlichen Bindungsenergien erklären, welche in der Reihenfolge ArI < ArBr < ArCl zunimmt.<sup>[118]</sup> Dementsprechend erfolgt die oxidative Addition mit Iodaromaten schneller als beispielsweise mit Chloraromaten.

Im Teilschritt der Transmetallierung wird das entsprechende Alkynyl-Nucleophil durch ein vermutlich in situ gebildetes Kupferacetylid **Int-11** auf den zuvor gebildeten Pd(II)-Komplex [ArPd(X)L<sub>2</sub>] **K12** unter Bildung von [ArPd(RCC)L<sub>2</sub>] **K14** übertragen. Obwohl der Kupferzyklus in seinen Einzelheiten wenig verstanden ist, wird angenommen, dass die an der Reaktion beteiligte Base das Alkin deprotoniert und infolgedessen eine Kupferacetylid-Spezies **Int-11** gebildet wird. Die traditionell eingesetzten Aminbasen sind jedoch im Allgemeinen nicht basisch genug, um das Alkynylproton zu abstrahieren. Aus diesem Grunde wird als Intermediat ein an die Dreifachbindung side-on koordiniertes Kupfer **K13** postuliert, welches die Acidität des Alkynylprotons erhöht und somit von der Base abgespalten werden kann. Diese Annahme stützt sich auf die Beobachtung, dass sich in Ag-cokatalysierten Verfahren die entsprechenden  $\pi$ -Alkin-Silber-Komplexe NMR-spektroskopisch nachweisen lassen.<sup>[119]</sup> Mittlerweile gibt es auch experimentelle Hinweise auf die Existenz von  $\pi$ -Alkin-Kupfer-Komplexen. Mittels NMR- und IR-Spektroskopie konnten BERTUS et al. indirekt die Bildung



---

eines Kupferacetylids unter basischen Bedingungen belegen.<sup>[120]</sup> Das eigentliche Nucleophil wird also in diesem zweiten Zyklus unter Beteiligung einer Base generiert.

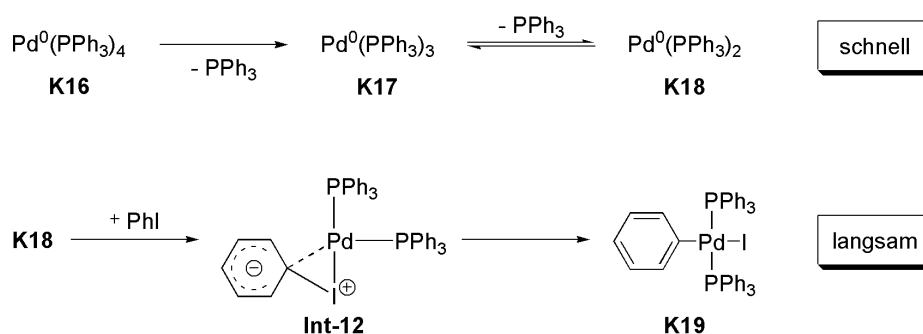
Da die Freisetzung des Kupplungsprodukts über eine reduktive Eliminierung aus den *trans*-konfigurierten Komplexen **K14** nicht möglich ist, erfolgt im Falle von vierfachkoordinierten Palladium-Komplexe im Gegensatz zu dem in Schema 2.3 dargestellten Mechanismus zunächst eine Isomerisierung zu den entsprechenden *cis*-Komplexen **K15**. In diesen werden die zu eliminierenden Gruppen einander räumlich angenähert. Im abschließenden Schritt der Reduktiven Eliminierung erfolgt analog zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen die Rückbildung des reaktiven Pd(0)-Katalysators **K11** und die Freisetzung des Kupplungsproduktes.

Der wachsenden Popularität von Kreuzkupplungsreaktionen geschuldet, wurden von zahlreichen Forschungsgruppen umfangreiche Untersuchungen zur Aufklärung der einzelnen Teilschritte durchgeführt. In diesen Studien wurden dabei vor allem die Effekte von Substraten auf die untersuchten Katalysatorkomplexe und deren Auswirkungen auf den Ausgang der jeweiligen Teilreaktionen behandelt. Der in Schema 2.3 dargestellte, allgemein akzeptierte Mechanismus für Kreuzkupplungsreaktionen ist das Ergebnis dieser Untersuchungen. Viele der aus diesen Studien abgeleiteten Erkenntnisse treffen im Kern auch auf die SONOGASHIRA-Reaktion zu, jedoch gibt es, bedingt durch die unterschiedliche Natur der Nucleophile in Kreuzkupplungsreaktionen, mechanistische Besonderheiten zu beachten. Die Ergebnisse dieser mechanistischen Untersuchungen werden in den nachfolgenden Kapiteln vorgestellt.

### 2.3.2. Oxidative Addition: Der Auftaktschritt im Katalysezyklus

Dieser fundamentale Teilschritt stellt den Beginn des Katalysezyklus dar und wurde intensiv von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Neben der Frage, welcher Komplex -  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$  oder  $\text{Pd}(0)\text{L}_1$  - die eigentlich insertierende Spezies darstellt, sollen im Rahmen dieses Kapitels die Mechanismen der oxidativen Addition und die daraus abzuleitenden Schlussfolgerungen diskutiert werden.

Bereits 1981 wurden von FAUVARQUE et al. Untersuchungen zum Mechanismus der oxidativen Addition von Palladium(0)-Komplexen an Iodbenzol veröffentlicht. Unter der Annahme, dass der tetraedrische  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Komplex **K16** in Lösung als  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ -Spezies **K17** vorliegt, schlagen sie auf der Grundlage elektrochemischer Daten vor, dass vor der oxidativen Addition aus der dreifachkoordinierten Spezies durch rasche Dissoziation eines weiteren Phosphin-Liganden der entsprechend reaktivere  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ -Komplex **K18** gebildet werden muss (siehe Schema 2.20).



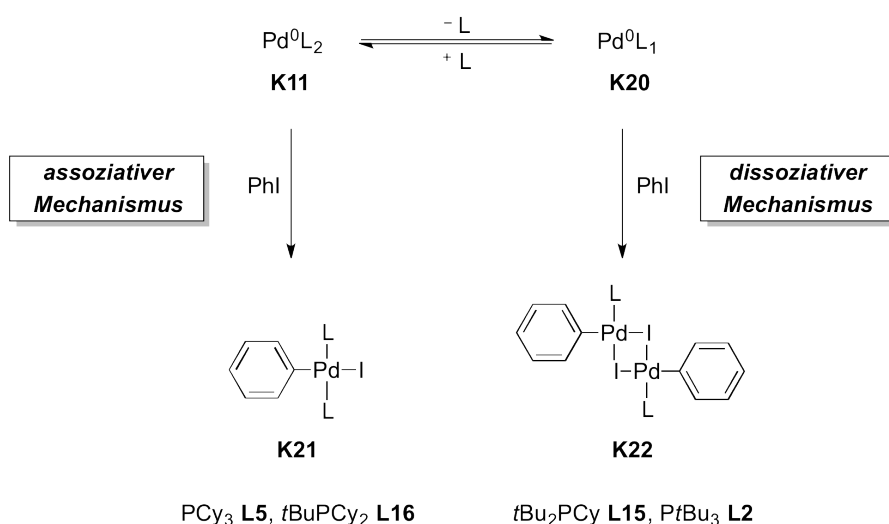
Schema 2.20 – Mechanismus der oxidativen Addition nach FAUVARQUE et al.

Sie interpretieren die experimentellen Daten darüber hinausgehend, dass nach einer erfolgten Koordination des Halogenaromaten infolge der Besetzung eines  $\pi$ -antibindenden Molekülorbitals durch ein vom Palladium stammenden Elektronenpaar der  $\text{sp}^2$ -Charakter der Kohlenstoff-Halogenid-Bindung vorübergehend beeinflusst und die resultierende erhöhte Elektronendichte auf das aromatische System übertragen wird (siehe Schema 2.20, **Int-12**). Der vorgeschlagene Mechanismus für die Bildung von Komplex **K19** weist somit starke Analogien zur klassischen nucleophilen aromatischen Substitution auf. Die Tatsache, dass oxidative Additionsreaktionen mit Iodaromaten schneller als mit Bromaromaten verlaufen, erklären die Autoren mit einer begünstigten Koordination des vergleichsweise weichen Iodatoms an das ebenfalls weiche Palladium(0)-Zentrum.<sup>[121]</sup>

Im Jahre 1998 berichteten LITKE und FU in einer Studie zu SUZUKI-Kupplungen über ein hochreaktives Katalysatorsystem, welches aus  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  und  $\text{PtBu}_3$  **L2** besteht.<sup>[122]</sup> Eine ähnliche Beobachtung konnten YAMAMOTO et al. feststellen. Sie veröffentlichten einen Artikel, in dem sie einen hochreaktiven Katalysator für die BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung beschreiben, welcher in situ aus Palladium(II)-acetat und **L2** gebildet wird.<sup>[123]</sup> In einer späteren Publikation konnten FU et al. zeigen, dass zum

Erreichen hoher katalytischer Aktivitäten ein Verhältnis von Palladium zu Phosphin zwischen 1 und 1.5 notwendig ist. In Kupplungsreaktionen zeigt der synthetisch zugängliche Bisphosphin-Pd-Komplex  $[\text{Pd}(\text{L2})_2]$  kaum nennenswerten Umsatz, die Zugabe eines weiteren Äquivalents  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  führt jedoch zu einem signifikanten Aktivitätsanstieg.<sup>[124]</sup> In der Arbeitsgruppe um HARTWIG wurde die palladiumkatalysierte Animerung fünfgliedriger heterocyclischer Halogenide im Detail untersucht. In Übereinstimmung mit bereits publizierten Ergebnissen wurde mit dem zweifachkoordinierten  $[\text{Pd}(\text{L2})_2]$  überraschenderweise die langsamste, hingegen für das Dimer  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{L2})_2]$  die schnellste Produktbildungsgeschwindigkeit beobachtet. In analoger Weise zu den von FU berichteten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Zugabe weiterer Äquivalente der Palladiumquelle zu  $[\text{Pd}(\text{L2})_2]$  eine Beschleunigung der Reaktion zur Folge hat.<sup>[125]</sup> Die Ergebnisse lassen somit vermuten, dass im Falle der beschriebenen Systeme ein einfachkoordinierter Komplex der Form  $\text{PdL}_1$  die aktive Spezies darstellt. Aufgrund der Vielzahl der berichteten Beispiele über einen bestehenden Zusammenhang zwischen der Katalysegeschwindigkeit und dem Verhältnis zwischen Palladium und Ligand stellt die Fähigkeit, mit der einfachkoordinierte Palladiumkomplexe gebildet werden, einen der Schlüsselschritte in Kreuzkupplungsreaktionen dar.<sup>[32]</sup>

In kinetischen Untersuchungen konnten JUTAND und BROWN hingegen zeigen, dass die oxidative Addition nach unterschiedlichen Mechanismen verlaufen kann. Sie synthetisierten die  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ -Komplexe **K11** der Phosphin-Liganden **L5**,  $t\text{BuPCy}_2$  **L16**,  $t\text{Bu}_2\text{PCy}$  **L15** sowie  $\text{PtBu}_3$  **L2** und bestimmten die Kinetik für die Insertionsgeschwindigkeiten der einzelnen Palladium-Phosphin-Komplexe (siehe Schema 2.21).



Schema 2.21 – Mechanismen der oxidativen Addition in Abhängigkeit der verwendeten Phosphin-Liganden.

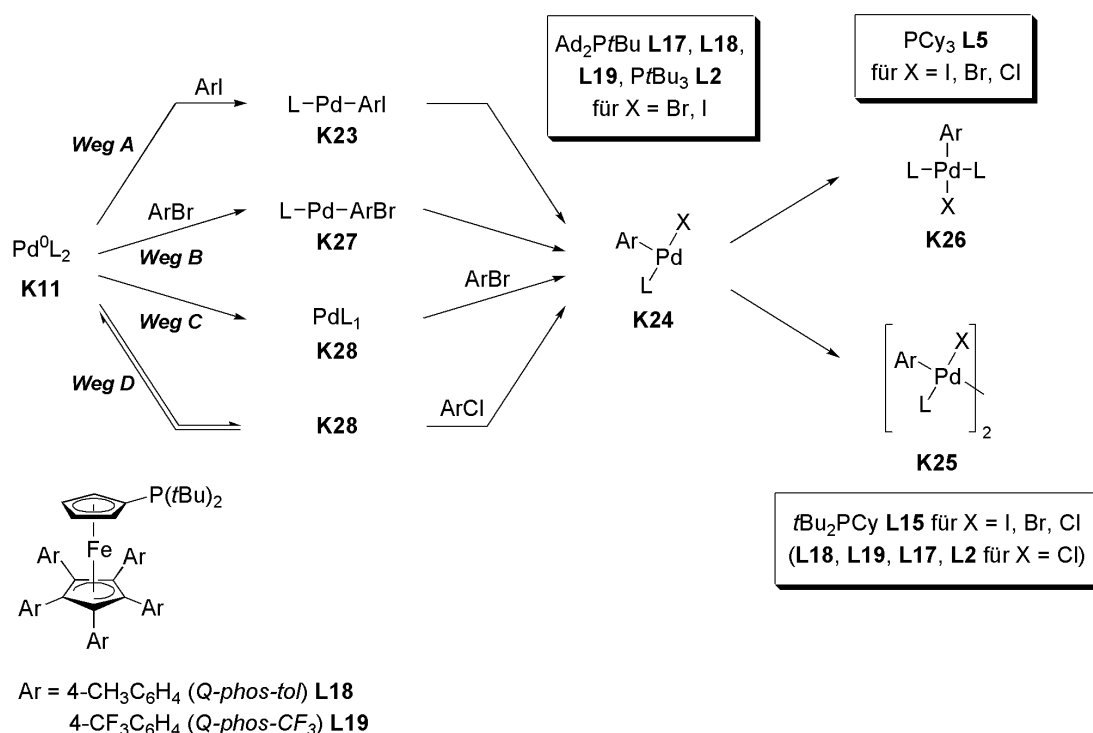
Sie stellten fest, dass der eingeschlagene Reaktionsweg entscheidend vom sterischen Anspruch der Phosphin-Liganden abhängt. Mittels elektrochemischer und spektroskopischer Methoden konnten sie

---

ein Gleichgewicht zwischen ein- und zweifachkoordinierten Palladium-Komplexen nachweisen. In Gegenwart sterisch anspruchsvoller Phosphine wie **L2** und **L15** beobachteten JUTAND und BROWN eine starke Abhängigkeit der Insertionsgeschwindigkeit bezüglich der Phosphinkonzentration. Mit wachsenden Phosphinkonzentrationen erfolgt eine Abnahme der Insertionsgeschwindigkeit, was die Autoren mit einem „dissoziativen Mechanismus“ begründen (Schema 2.21, rechts). Sie schlussfolgern aus den erhaltenen Ergebnissen, dass im Falle voluminöser Katalysatorkomplexe vor der Insertion in einem vorgelagerten Gleichgewicht zunächst eine Pd(0)L<sub>1</sub>-Spezies **K20** gebildet werden muss. Diese reaktive Spezies insertiert anschließend unter Ausbildung eines Dimers in die C–X-Bindung (**K22**). Mit zunehmender Phosphinkonzentration wird das in Schema 2.21 dargestellte Gleichgewicht nach links verschoben, was zu einer Abnahme der Pd(0)L<sub>1</sub>-Konzentration führt. Bei den weniger raumerfüllenden Phosphin-Liganden wie **L5** und **L16** werden bei steigenden Phosphinkonzentrationen hingegen lediglich marginale Einflüsse auf die Insertionsgeschwindigkeit beobachtet. Laut JUTAND und BROWN erfolgt die oxidative Addition in diesem Falle nach einem „assoziativen Mechanismus“, bei dem die entsprechenden zweifachkoordinierten Pd(0)L<sub>2</sub>-Komplexe **K11** ohne Verlust eines Liganden direkt in die C–X-Bindung insertieren (Schema 2.21, **K21**).<sup>[126]</sup>

In einer ausgiebigen Studie hinsichtlich der katalytischen Aktivität von Palladium-Komplexen untersuchte AN DER HEIDEN in einem globaleren Ansatz unter anderem den Einfluss des Palladium-Phosphin-Verhältnisses auf die Gesamtreaktion. Bei dem sehr sperrigen Ad<sub>2</sub>PtBu **L17** wird eine maximale Katalysatoraktivität bei einem Verhältnis Pd/Phosphin von 1:1 beobachtet, wobei die Aktivität mit zunehmender Phosphinkonzentration abnimmt. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass die katalytisch aktive Spezies möglicherweise eine PdL<sub>1</sub>-Spezies darstellt. Überraschenderweise verschiebt sich dieses Optimum mit abnehmendem sterischen Anspruch wie bei **L2** und **L15** in Richtung höherer Palladium-Phosphin-Verhältnisse. Bei kleinen Phosphinen wie **L5** und **L16** lässt sich hingegen kein signifikanter Einfluss auf die Aktivität feststellen.<sup>[115]</sup>

Die Arbeitsgruppe um HARTWIG untersuchte 2005 in einer Studie den Einfluss der Arylhalogenide auf die oxidative Addition. Zu diesem Zweck synthetisierten sie die Pd/Phosphin-Komplexe *Q-phos-tol* **L18** sowie *Q-phos-CF<sub>3</sub>* **L19** und bestimmten deren Insertionsgeschwindigkeiten für unterschiedliche Halogenaromaten. Sie konnten überraschenderweise zeigen, dass der Mechanismus weniger von der Sterik des Liganden, sondern vielmehr durch die Art des Halogens bestimmt wird.<sup>[127]</sup> In einer späteren Arbeit wurden die kinetischen Untersuchungen auf die Pd(0)L<sub>2</sub>-Komplexe der Phosphin-Liganden **L2**, **L5**, **L15** und **L17** ausgeweitet.<sup>[128]</sup> Basierend auf einer Vielzahl experimenteller Daten beschreiben HARTWIG et al. insgesamt vier Szenarien, nach denen die oxidative Addition an Halogenaromaten erfolgt. Die von ihnen beschriebenen möglichen Reaktionspfade der einzelnen Katalysatorkomplexe sind in Schema 2.22 zusammengefasst.



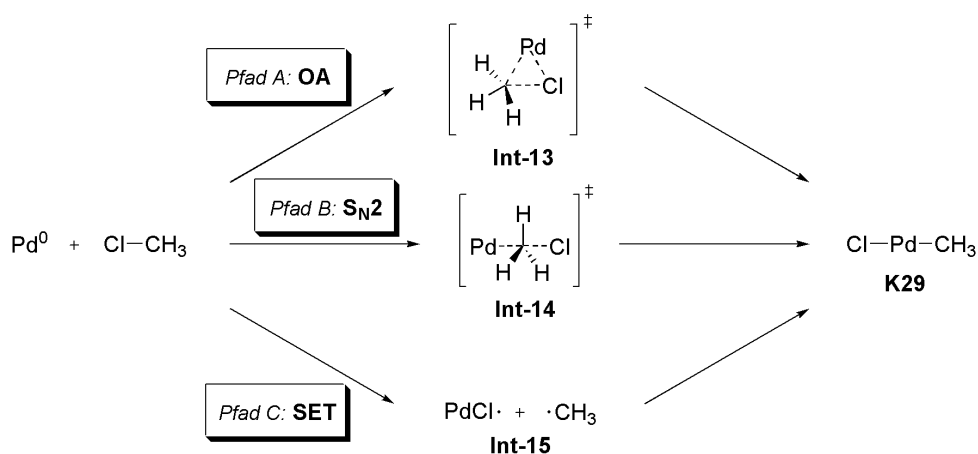
Schema 2.22 – Szenarien der oxidativen Addition nach HARTWIG et al. Die anfänglich untersuchten Pd-Komplexe der Liganden *Q-phos-tol* **L18** und *Q-phos-CF<sub>3</sub>* **L19** sind links unten dargestellt.

Bei Iodaromaten erfolgt die oxidative Addition mit einem PdL<sub>2</sub>-Bisphosphin-Komplex (Schema 2.22, Weg A). Bei den sterisch anspruchsvollen Liganden **L2**, **L17**, **L18** und **L19** wird aus Komplex **K11** ein Phosphin-Ligand durch den Iodaromaten irreversibel verdrängt, wobei die C(sp<sup>2</sup>)-Bindung zunächst intakt bleibt (**K23**, „*Irreversible associative displacement*“). Diese wird anschließend unter Bildung eines Arylpalladiumhalogenid-Komplexes **K24** gespalten. Bei sterisch weniger anspruchsvollen Liganden wie **L15** erfolgt dann entweder eine Dimerisierung zu **K25** oder im Falle von **L5** eine erneute Koordination eines Phosphin-Liganden zu einem quadratisch-planaren Komplex **K26**.<sup>[128]</sup>

Bei Bromaromaten werden aufgrund der kinetischen Untersuchungen zwei gleichzeitig ablaufende Reaktionspfade vergleichbarer Energie beschrieben. Einerseits kann die Reaktion ausgehend von **K11** in einer zu Iodaromaten analogen irreversiblen Verdrängung eines Phosphin-Liganden durch den Bromaromaten mit einer zunächst intakten C(sp<sup>2</sup>)-Br-Bindung unter Bildung von [LPdArBr] **K27** erfolgen (Schema 2.22, Weg B), an die sich die Bildung des einfachkoordinierten Komplexes **K24** anschließt. Andererseits besteht die Möglichkeit einer irreversiblen Dissoziation des Liganden zu **K28** mit nachfolgender raschen oxidative Addition zu **K24** (Schema 2.22, Weg C). Der erstgenannte Reaktionspfad wird von den Autoren favorisiert, wobei jedoch im Falle des sterisch sehr anspruchsvollen **L17** die Ergebnisse andeuten, dass die oxidative Addition aus einer Kombination zwischen irreversibler Reaktion des Palladium-Komplexes **K11** zu **K27** und Dissoziation eines Phosphin-Liganden zu **K28** vor der eigentlichen Insertion verläuft.<sup>[128]</sup>

Bei Chloraromaten hingegen findet die C(sp<sup>2</sup>)-Cl-Bindungsspaltung ebenfalls nach erfolgter Dissoziation eines Phosphin-Liganden zu einer PdL<sub>1</sub>-Spezies **K28** statt (Schema 2.22, *Weg D*). Im Unterschied zum diskutierten Mechanismus im Kontext der Bromaromaten wird bei Arylchloriden ein reversibler Dissoziationsprozess angenommen, da eine end-on Koordination mit dem vergleichsweise weichen Metallzentrum nach dem HSAB-Prinzip nicht begünstigt ist. In Lösung werden zunächst monomere Arylpalladiumhalogenid-Komplexe **K24** gebildet, die dann mit Ausnahme des sterisch am wenigsten anspruchsvollen Phosphin **L5** für alle untersuchten Liganden zu den Katalysatordimeren **K25** weiterreagieren.<sup>[128]</sup>

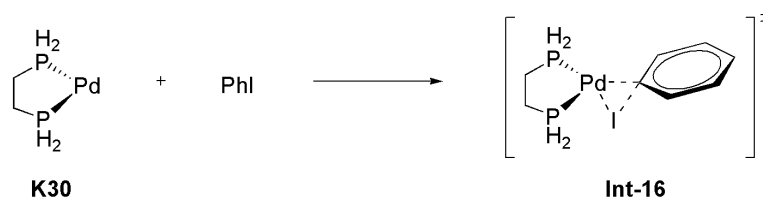
In jüngerer Vergangenheit wurden verstärkt Ansätze unternommen, die aus den experimentellen Daten gewonnen Erkenntnisse mittels theoretischer Methoden zu verifizieren. Die ersten DFT-Rechnungen für die oxidative Addition von Pd(0)-Komplexen wurde mit Hilfe des Modellsystems Chlormethan von BICKELHAUPT et al. im Jahre 1995 publiziert. In dieser Arbeit werden insgesamt drei potentielle Reaktionspfade für die oxidative Addition beschrieben, welche in Schema 2.23 dargestellt sind. Zum einen ist eine konzertierte oxidative Addition von Palladium in die C–Cl-Bindung unter Ausbildung eines dreigliedrigen Übergangszustandes **Int-13** denkbar (Schema 2.23, *Pfad A*). Zum anderen wird ein nucleophiler Rückseitenangriff des Palladiums an das Kohlenstoffatom zu **Int-14** (Schema 2.23, *Pfad B*) sowie ein Mechanismus diskutiert, der in Folge einer Eielektronenübertragung über die korrespondierenden Radikale **Int-15** verlaufen könnte (Schema 2.23, *Pfad C*).



Schema 2.23 – Mögliche Szenarien der oxidativen Addition nach BICKELHAUPT und DIEFENBACH.

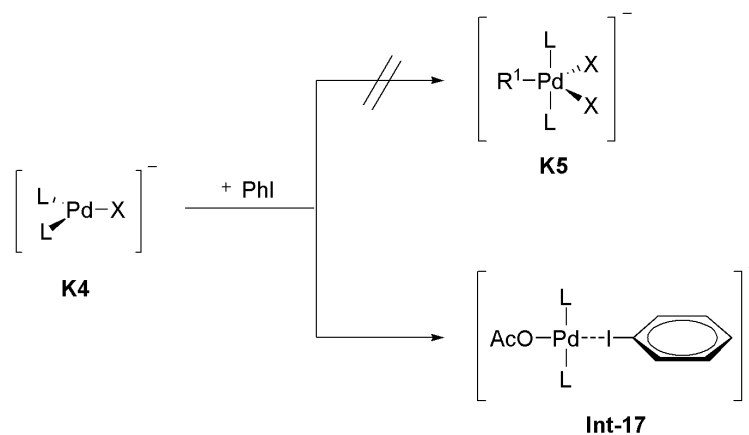
Der konzertierte Weg wird von den Autoren als der energetisch günstigste Pfad favorisiert, was durch später durchgeführte Rechnungen unter Berücksichtigung der Solvatisierung bestätigt wurde.<sup>[129]</sup> Ein analoger Übergangszustand wird von SUNDERMANN et al. beschrieben. Basierend auf computer-gestützten Berechnungen schlagen sie in einer mechanistischen Studie für die HECK-Reaktion einen

$\eta^2$ -Pd(0)-ArI-Komplex **Int-16** als Ausgangspunkt der katalytischen Reaktion vor (siehe Schema 2.24).<sup>[130]</sup> Eine solche  $\eta^2$ -Koordination wurde bereits von CRABTREE et al. beschrieben.<sup>[131]</sup>



Schema 2.24 – Dreigliedriger Übergangszustand für die Reaktion von Pd(dpe) mit Iodbenzol.

Auf der Grundlage des von JUTAND und AMATORE postulierten anionischen Mechanismus (siehe Schema 2.4) wurden von THIEL et al. weitere DFT-Rechnungen durchgeführt, welche jedoch wie bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnt keine Hinweise auf das Vorliegen fünffachkoordinierter Komplexe lieferten.<sup>[42]</sup> Die Existenz pentavalenter Palladium-Komplexe **K5** wird von der Arbeitsgruppe um NORRBY ebenso verneint.<sup>[132]</sup> Stattdessen wird über eine vergleichsweise exotisch anmutende Struktur, in der das Palladiumzentrum linear über das Iodatome an das aromatische System koordiniert vorliegt, berichtet (siehe Schema 2.25, **Int-17**).<sup>[42]</sup>

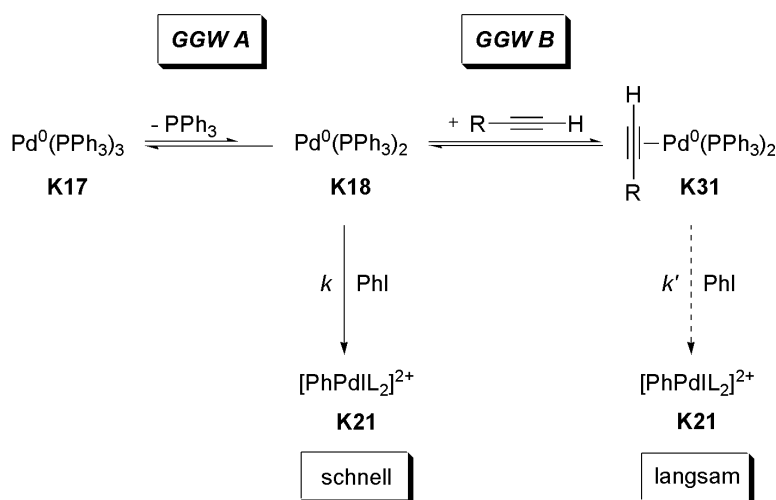


Schema 2.25 – Auf der Basis von DFT-Rechnungen diskutierte Intermediate für die oxidative Addition eines anionischen Palladium(0)-Komplexes **K4** an Iodbenzol ( $\text{L} = \text{PR}_3$ ,  $\text{X} = \text{OAc}$ ,  $\text{I}$ ).

PLENIO, ROTHENBERG et al. konnten in einem „Descriptor Model“-basierten Ansatz aufzeigen, dass zwar keine direkte Beziehung zwischen der C–X-Bindungsstärke und den mit Hilfe von DFT-Rechnung ermittelten  $\Delta\text{H}$  bzw.  $\Delta\text{G}$ -Werten existiert, wohl aber eine Beziehung zwischen den experimentell bestimmten Aktivierungsenthalpien  $\Delta\text{H}^\ddagger$  und den Energien der berechneten KOHN-SHAM Molekülorbitale. Diese Korrelation kann dahingehend interpretiert werden, dass die Arylhalogenide zwar am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sein müssen, dem eigentlichen Bruch der C–X-Bindung jedoch eine Koordination des Halogenaromaten an Palladium(0) vorausgeht. Ebenso wie THIEL et al.

schlagen sie daher eine lineare end-on Koordination des Halogenaromaten an den niedervalenten Pd(0)-Phosphin-Komplex vor (vgl. Schema 2.25, **Int-17**).<sup>[117]</sup> Ein ähnliches experimentelles Resultat wurde bereits im Jahre 2003 von der Arbeitsgruppe um HARTWIG berichtet. Ihren Ergebnissen zufolge verlaufen oxidative Additionsreaktionen grundsätzlich schneller als die - der eigentlichen Insertion vorausgehende - koordinative Anbindung des Arylhalogenids an den niedervalenten Pd(0)-Phosphin-Komplex. Die langsame Aktivierung von Chloraromaten ist dabei auf einen energetisch sehr hoch liegenden Übergangszustand zurückzuführen.<sup>[133]</sup>

Neben den in Kapitel 2.2.1 und Kapitel 2.3.1 erwähnten Substituenteneffekten auf die Reaktivität der jeweiligen Halogenaromaten und der Natur der einzelnen Abgangsgruppen besitzen auch die Alkine und die vielfach verwendeten Aminbasen einen nicht unerheblichen Einfluss auf den Verlauf der Katalyse. Verglichen mit anderen Kreuzkupplungsreaktionen stellt die SONOGASHIRA-Reaktion sogar eine inhibierende Katalyse dar, da Alkine bedingt durch ihren ungesättigten Charakter potentiell koordinierende Eigenschaften aufweisen. JUTAND untersuchte den Einfluss der Gegenwart von Alkinen auf den Verlauf der oxidativen Addition an  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  **K16** und berichtet über eine generelle Verlangsamung dieses Teilschrittes infolge der Bildung des träge reagierenden  $[(\eta^2\text{-RC}\equiv\text{CH})\text{Pd}^0\text{L}_2]$ -Komplexes **K31** (siehe Schema 2.26).



Schema 2.26 – Von JUTAND durchgeführte kinetische Untersuchung zur oxidativen Addition von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  an Iodobenzol in Gegenwart unterschiedlich substituierter Alkine ( $\text{R} = \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}$ ).

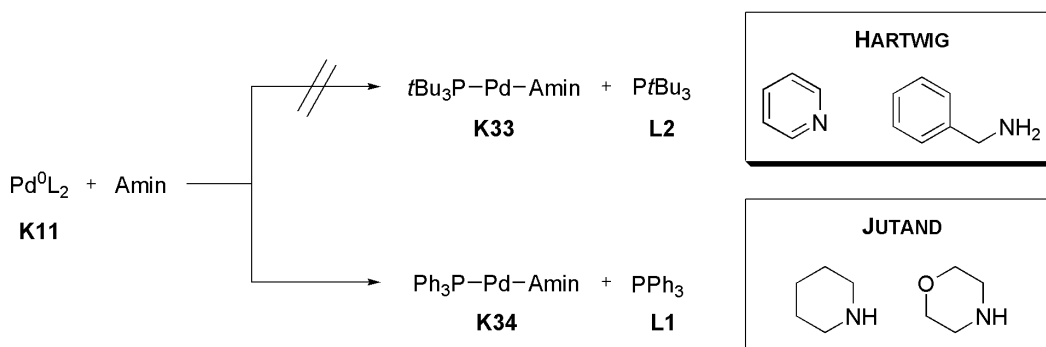
Die Lage des rechten Gleichgewichtes in Schema 2.26 (GGW B) wird maßgeblich durch die Natur des Acetylens bestimmt. Im Falle des elektronenarmen Substrats ist die Geschwindigkeit der oxidativen Addition von **K18** bei hohen Alkinkonzentrationen von dieser unabhängig, was als eine Verschiebung des in Schema 2.26 dargestellten Gleichgewichts in Richtung der nahezu inaktiven Katalysatorspezies **K31** interpretiert werden kann. JUTAND weist in ihrer Publikation dabei auf die Doppelrolle des Nucleophils in Kreuzkupplungsreaktionen hin. Um die Effektivität einer katalytischen Reaktion



generell zu steigern, sollten die Reaktionsgeschwindigkeiten aller Elementarschritte den Ergebnissen zufolge so nah wie möglich beisammen liegen. Dies kann entweder durch eine Beschleunigung des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts oder einer Verlangsamung schneller Reaktionen durch Stabilisierung hochenergetischer Spezies erreicht werden. Ist beispielsweise der Schritt der Oxidativen Addition schneller als die darauf folgende Transmetallierung (wie es beispielsweise bei Aryliodiden, aktivierten Arylbromiden und -triflaten der Fall ist), so führt die Gegenwart von Alkinen zu einer zusätzlichen Verlangsamung der oxidativen Addition. Infolge dieser Hemmung nähern sich die beiden Teilreaktionsgeschwindigkeiten aneinander an, wodurch die Effektivität der Gesamtreaktion im positiven Sinne beeinflusst wird. Im umgekehrten Fall führt die Gegenwart von Alkinen bei einer gehinderten oxidativen Addition zu einer zusätzlichen Verlangsamung dieser Teilreaktion und damit einhergehend zu einer Verringerung der Effektivität der Katalyse.<sup>[134]</sup>

Abgesehen von ihrer deprotonierenden Funktion stellen die vielfach verwendeten Aminbasen jedoch auch hinsichtlich ihrer koordinativen Eigenschaften konkurrierende Liganden für die Phosphine dar. Der Umstand, dass viele Kupplungsreaktionen mit den für die pharmazeutische Chemie interessanten heterocyclischen Substraten nur sehr zögerlich verlaufen, führte zu der Schlussfolgerung, dass diese infolge ihres Donorcharakters an das Metallzentrum koordinieren und so zu einer Katalysator-deaktivierung führen.<sup>[135-136]</sup> Der inhibitorische Einfluss von *N*-Donoren wie Benzylamin oder Pyridin auf Palladium-Katalysatoren ist in der Literatur hinreichend beschrieben.<sup>[137-138]</sup>

Aus diesem Grunde wurden insbesondere von HARTWIG und JUTAND Studien über den Einfluss von Aminbasen durchgeführt (Schema 2.27). Während HARTWIG et al. für die oxidative Addition von sterisch anspruchsvollen Palladium(0)-Phosphin-Komplexe **K11** keine Substitution eines Phosphin-Liganden durch die verwendeten *N*-Donoren Pyridin und Benzylamin zu **K33** feststellen kann, beschreibt JUTAND für **L2** die Bildung von Pd(PPh<sub>3</sub>)(Amin)-Komplexen **K34**. Ihrer Interpretation der erhobenen kinetischen Daten zufolge weisen die Monoamin-Komplexe **K34** höhere Reaktivitäten hinsichtlich oxidativer Additionsreaktionen auf als **K11**.<sup>[139; 140]</sup>



Schema 2.27 – Substitution von Phosphin- durch Amin-Liganden an **K11**.

---

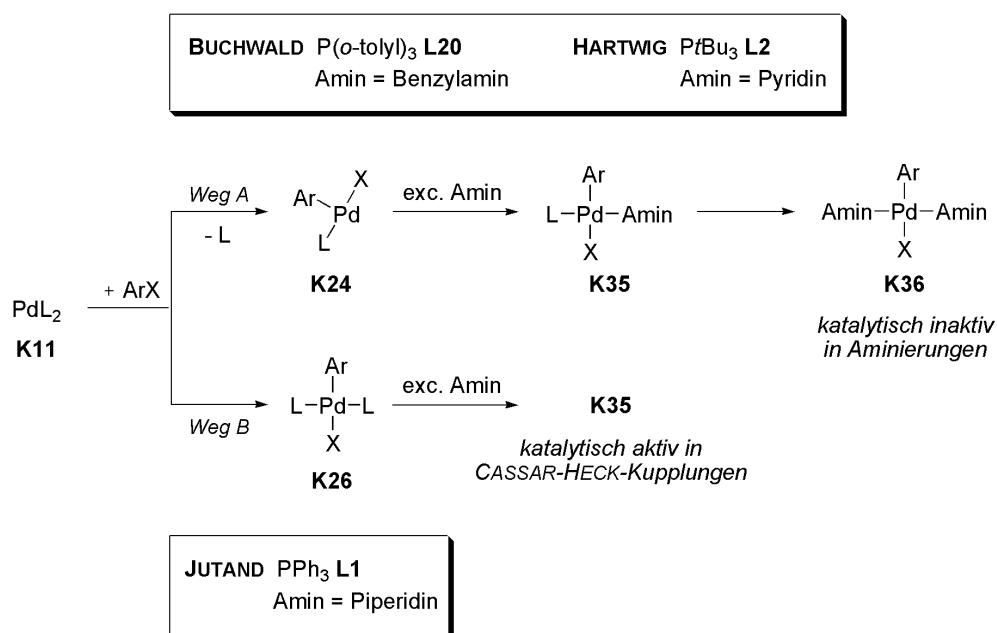
Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der Teilschritt der oxidativen Addition ein komplexes Wechselspiel zwischen der Natur des Liganden und der Halogenaromaten darstellt. Als katalytisch aktive Spezies fungieren grundsätzlich koordinativ ungesättigte Pd(0)-Phosphin-Komplexe, wobei die Anzahl der koordinierenden Liganden von deren Raumerfüllungsgrad bestimmt wird. Der Mechanismus der oxidativen Addition hängt hierbei nicht nur von der Natur des Phosphin-Liganden, sondern in erheblichem Maße auch von der des Halogenaromaten ab und scheint in Analogie zu nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen nach einem konzertierten Mechanismus zu verlaufen. Im Falle reaktiver Substrate geht dem eigentlichen Bindungsbruch mutmaßlich eine end-on Koordination des Halogenaromaten an niederkoordinierten Pd(0)-Komplexen **K23** bzw. **K27** voraus. Herausfordernde Substrate wie Chloraromaten erfordern vor der eigentlichen oxidativen Addition die Bildung reaktiverer Komplexe **K28** infolge Dissoziation eines Phosphin-Liganden aus dem Katalysatorkomplex **K11**, um die vergleichsweise unreaktive C–Cl-Bindung zu spalten.

Für das Produkt der oxidativen Addition werden unterschiedliche Komplexgeometrien beobachtet, wobei zunächst dreifachkoordinierte [ArPdX(L)]-Komplexe **K24** gebildet werden. Abhängig vom sterischen Anspruch der Phosphin-Liganden und der Halogenide kann entweder eine Dimerisierung zu den korrespondierenden zweikernigen Komplexen [ArPdX(L)]<sub>2</sub> **K25** oder eine Koordination eines zusätzlichen Phosphin-Liganden zu vierfachkoordinierten [ArPdX(L)<sub>2</sub>]-Komplexen **K26** erfolgen. Bei sehr sperrigen Liganden und voluminösen Abgangsgruppen ist eine Dimerisierung aus sterischen Gründen erschwert, woraus eine bevorzugte Bildung der hochreaktiven, dreifachkoordinierten [ArPdX(L)]-Spezies **K24** resultiert. Stickstoffhaltige Donoren wie Amine können unter geeigneten Bedingungen Phosphin-Liganden aus den niederkoordinierten Pd(0)-Komplexen verdrängen, wobei die korrespondierenden Pd(PR<sub>3</sub>)(Amin)-Komplexe **K34** entstehen. Diesen Monoamin-Komplexen werden im Vergleich zu den [Pd(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-Spezies **K11** erhöhte Reaktivitäten in oxidativen Additionsreaktionen zugeschrieben. Die Fähigkeit eines katalytischen Systems zur Bildung niederkoordinierter Palladium-Phosphin-Komplexe stellt resümierend folglich einen gewichtigen Faktor für die Geschwindigkeit der Katalyse dar.

### 2.3.3. Transmetallierung: Die Übertragung des Nucleophils

Die Transmetallierung repräsentiert den Teilschritt im Katalysezyklus, in dem die Anbindung der zweiten Kupplungskomponente an den aus der oxidativen Addition hervorgehenden Palladium(II)-Komplex erfolgt. Wie bereits in Kapitel 2.3.1 erwähnt wird im Allgemeinen angenommen, dass die Übertragung des Nucleophils auf die  $[\text{ArPdX(L)}]$ -Spezies durch ein in situ gebildetes Kupferacetylid erfolgt. Diese Bildung erfolgt durch eine mutmaßliche Koordination des Kupfers an die Dreifachbindung, was die Deprotonierung durch die Aminbase erleichtert. Es muss an dieser Stelle jedoch betont werden, dass diese side-on koordinierte Spezies experimentell nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, obgleich es erste Hinweise für die Existenz von  $\pi$ -Alkin-Kupfer-Komplexen gibt.<sup>[120]</sup>

In voneinander unabhängig durchgeführten Studien von BUCHWALD, HARTWIG und JUTAND wurde der Einfluss der Aminbasen auf den Verlauf der Transmetallierung näher untersucht. Für Pd(II)-Komplexe, welche aus der Oxidativen Addition hervorgehen, wurden in allen Fällen Substitutionsreaktionen von Phosphin-Liganden durch Amine beobachtet (siehe Schema 2.28).<sup>[138-141]</sup>



Schema 2.28 – Substitution von Phosphin- durch Amin-Liganden an  $[\text{ArPd}^{\text{II}}\text{X}(\text{L})_n]$ -Komplexen **K24** und **K26**.

Der Einfluss der daraus resultierenden Monoamin- bzw. Diamin-Komplexe (**K35** bzw. **K36**) auf die nachfolgende Transmetallierung bleibt dennoch in seiner Gesamtheit ungeklärt. Abhängig vom sterischen Anspruch der Phosphin-Liganden werden von den Forschergruppen unterschiedliche Szenarien beschrieben. BUCHWALD und HARTWIG konnten hierbei bei voluminösen Phosphenen wie **L2** und Tri-*o*-tolylphosphin **L20** zeigen, dass Amine den Phosphin-Liganden des aus der oxidativen Addition hervorgehenden einfachkoordinierten Pd(II)-Komplexes **K24** zu substituieren vermögen

---

(Schema 2.28, Weg A). Mit einem Überschuss an Pyridin oder Benzylamin werden über die Monoamin-Komplexe **K35** die entsprechenden Diamin-Komplexe **K36** gebildet, welche in Aminierungsreaktionen nahezu keine katalytische Aktivität mehr aufweisen.<sup>[138-139; 141]</sup>

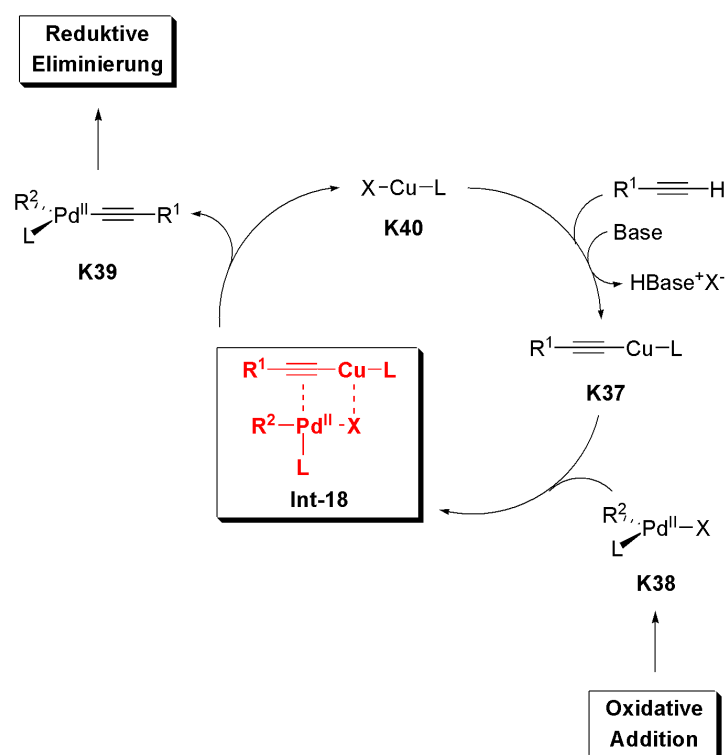
JUTAND hingegen berichtet in einer Studie zur kupferfreien SONOGASHIRA-Reaktion über die exklusive Bildung von Monoamin-Komplexen **K35**, wenn sterisch weniger anspruchsvolle Liganden wie **L1** eingesetzt werden (Schema 2.28, Weg B).<sup>[140]</sup> Aufgrund der veränderten sterischen Situation liegen nach der oxidativen Addition in diesem Fall zweifachkoordinierte Palladium-Komplexe **K26** vor. Ein Basenüberschuss führt allerdings im Gegensatz zu den von BUCHWALD und HARTWIG gemachten Beobachtungen nicht zu einer Bildung inaktiver Diamin-Komplexe **K36**, sondern zu einem weiterhin aktiven Katalysator. Dies lässt sich mit einer konkurrierend ablaufenden Substitutionsreaktion erklären. Ein großer Überschuss an Aminbase führt zur bevorzugten Bildung des Monoamin-Komplexes **K35**, in dem die Amine anschließend durch die wesentlich besseren Alkin-Liganden verdrängt werden. Diese Schlussfolgerung ist konsistent mit der Tatsache, dass in SONOGASHIRA-Reaktionen die Base stets in großem Überschuss oder sogar als Lösemittel selbst eingesetzt wird.<sup>[142-148]</sup> Die Gleichgewichtskonstante für die Ligandenaustauschreaktion hängt sowohl von der Basizität als auch dem sterischen Anspruch des *N*-Donors, aber auch von der Natur des Halogens ab.<sup>[149]</sup> Der Aminbase kommt damit eine signifikantere Rolle im Reaktionszyklus zu, als man *a priori* annehmen konnte.

Unbestritten ist darüber hinaus die Tatsache, dass zugesetzte Kupfer(I)-Salze einen erheblichen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit eines Katalysatorsystems ausüben. In der chemischen Literatur wird deren genaue Rolle im Laufe des katalytischen Geschehens durchaus kontrovers diskutiert.<sup>[145; 150-155]</sup> Wie in Kapitel 2.3 bereits erwähnt, konnten bereits SONOGASHIRA und HAGIHARA den positiven Einfluss zugesetzter Kupfer(I)-Salze auf den Verlauf der Reaktion beobachten.<sup>[102]</sup> Im Laufe der Zeit hat sich unter den einschlägigen Forschergruppen die Ansicht etabliert, dass eine in der Größenordnung des Palladiumkatalysators zugesetzte Menge an Cokatalysator zu hohen Katalysatoraktivitäten führt. Durch Untersuchungen von KÖLLHOFER et al. konnte diese Annahme weitgehend bestätigt werden. In Optimierungstudien zur SONOGASHIRA-Reaktion wurde ein optimales Verhältnis der Komponenten Pd/Phosphin/Kupfer von 4:8:3 ermittelt.<sup>[148; 151]</sup>

Die Arbeitsgruppe um BUCHWALD weist jedoch darauf hin, dass sich die Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen nachteilig auf die SONOGASHIRA-Reaktion auswirken kann. Sie beobachten in Kupplungsreaktionen von Chloraromaten mit Alkinen, dass die Zugabe von Kupfer als Cokatalysator eine gehinderte Produktbildung bewirkt, wohingegen die Reaktion ohne Kupferzusatz vergleichsweise glatt verläuft.<sup>[152]</sup> Ein ähnlicher Effekt wird von HIERO et al. berichtet. In SONOGASHIRA-Reaktionen mit einem dreizähligen Ferrocenylphosphin-Liganden beobachten sie eine Abnahme der Reaktivität bei

Chloraromaten, wenn Kupfer(I)-Salze als Cokatalysator eingesetzt werden. Im Gegenzug stellen sie jedoch eine Reaktivitätssteigerung bei Brom- und Iodaromaten fest.<sup>[156]</sup> In einer später erschienen Publikation führen die sie diesen Effekt auf eine Koordination des Phosphins an das Kupferhalogenid zurück und betonen ausdrücklich, dass dieses Phänomen in mechanistischen Untersuchungen nicht vernachlässigt werden darf.<sup>[157]</sup> Darüber hinaus werden in der Literatur zahlreiche Varianten der SONOGASHIRA-Reaktion beschrieben, welche entweder mit Silber als Cokatalysator katalytisch aktive Systeme bilden oder gar ohne den Einsatz eines Kupfer(I)-Salzes auskommen.<sup>[145; 153-155; 158]</sup> Auf die inhärenten Probleme der Kupfer cokatalysierten Verfahren wurde bereits in Kapitel 2.3 hingewiesen.

Die Arbeiten AN DER HEIDENS zeigen jedoch, dass die Reaktivität in den klassisch etablierten Katalysatorsystemen ohne Zusatz von Kupfer drastisch abnimmt. Interessanterweise wird mit einem zunehmendem Pd/(Cu/PR<sub>3</sub>)-Verhältnis eine Erhöhung der Katalysatoraktivität beobachtet, was darauf hindeutet, dass möglicherweise ein Kupfer-Phosphin-Komplex in das Reaktionsgeschehen eingreift. Für die Transmetallierung wird daher als Ergänzung zum bereits in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Mechanismus einen an den Palladium-Zyklus gekoppelten Alkin-Aktivierungszyklus vorgeschlagen, in der die Transmetallierung über einen viergliedrigen Übergangszustand verläuft (Schema 2.29).<sup>[115]</sup>

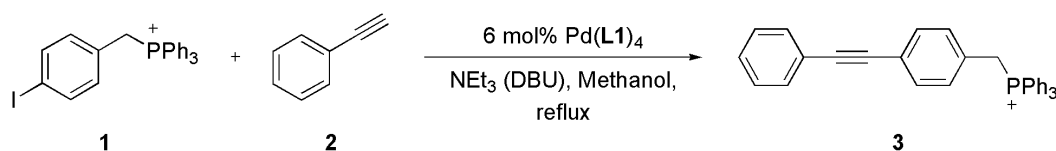


Schema 2.29 – Bildung eines viergliedrigen Übergangszustandes infolge einer „cyclischen assoziativen Transmetallierung“ (L = PR<sub>3</sub>). Der Übergangszustand ist rot hervorgehoben.<sup>[115]</sup>

In diesem Alkin-Aktivierungszyklus erfolgt im ersten Schritt zunächst eine Assoziation des Kupfer-Alkin-Acetylid-Komplexes **K37** an den aus der oxidativen Addition resultierenden Palladium(II)-Komplex

**K38**, wodurch der viergliedrige Übergangszustand **Int-18** entsteht. Durch einen konzertierten Mechanismus werden simultan eine X-Cu-L-Spezies **K40** gebildet und eine dreifachkoordinierte Spezies **K39** generiert, die in der sich anschließenden reduktiven Eliminierung schließlich das Produkt freisetzt. Ein analoger konzertierter Mechanismus, an dem beide Metalle beteiligt sind, wurde bereits von CASADO und ESPINET für die STILLE-Kupplung vorgeschlagen.<sup>[161]</sup>

Die Gruppe um MCINDOE nutzt ein auf Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS) basierendes Verfahren, um Reaktanden, Produkte und Intermediate während der kupferfreien SONOGASHIRA-Reaktion zu beobachten. Hierbei wurde 4-Iodbenzylbromid mit **L1** in einer klassischen Phosphoniumsalz-Reaktion umgesetzt. Das auf diese Weise mit einer geladenen Markierung funktionalisierte Aryliodid **1** wurde mit Phenylacetylen **2** gekuppelt und der Verlauf der Reaktion mittels ESI-MS verfolgt (siehe Schema 2.30).



Schema 2.30 – Modellsystem zur gleichzeitigen Erfassung von Reaktanden, Zwischenstufen und Produkten in der kupferfreien SONOGASHIRA-Reaktion mittels ESI-MS.

Abhängig vom Reaktionsfortschritt wird von den Autoren ein mechanistischer Wechsel beobachtet. Die anfangs schnelle Reaktionsgeschwindigkeit für das Produkt der Oxidativen Addition  $[\text{Pd}(\text{L1})_2(\text{Ar})(\text{X})]$  weicht einem langsameren Prozess nullter Ordnung. Es konnte gezeigt werden, dass dieser mechanistische Wechsel mit der Anreicherung des Produktes der Transmetallierung  $[\text{Pd}(\text{L1})_2(\text{Ar})(\text{C}\equiv\text{CPh})]$  in der Reaktionslösung zusammenhängt. Aufgrund dieser Beobachtung schlagen die Autoren vor, dass nicht die oxidative Addition sondern vielmehr die Transmetallierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalysezyklus darstellt. Darüber hinaus berichten sie über einen erheblichen Einfluss der verwendeten Base auf den Verlauf der Reaktion. Sie ermittelten stark voneinander abweichende kinetische Reaktionsprofile, wenn Triethylammoniumiodid als Protonendonator bzw. DBU als Amidinbase jeweils dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden. Ihren Ergebnissen zufolge lässt sich die Effizienz der katalytischen Reaktion durch Verwendung der vergleichsweise stärkeren Amidinbasen drastisch erhöhen.<sup>[162]</sup> Die Autoren spekulieren leider etwas wagemutig über die Ursache dieser Erhöhung, da sie die Basenstärke als den ausschlaggebenden Faktor verantwortlich machen. Da Amidinbasen jedoch auch koordinative Eigenschaften aufweisen, muss auch eine in Analogie zu den von JUTAND beschriebenen Palladium-Monoamin-Komplexen etwaige Bildung möglicherweise reaktiverer Palladium-Amidin-Komplexe in Betracht gezogen werden (vgl. Schema 2.28, **K35**).

---

Resümierend stellt die Transmetallierung den am wenigsten untersuchten Teilschritt des Katalysezyklus dar. Die in der SONOGASHIRA-Reaktion klassisch verwendeten Aminbasen dienen vermutlich nicht alleinig der Deprotonierung, sondern konkurrieren mit den Phosphin-Liganden um freie Koordinationsstellen am Palladium, wodurch mutmaßlich reaktivere  $[\text{ArPd}^{\text{II}}\text{X}(\text{PR}_3)]$ -Monoamin-Komplexe **K35** gebildet werden können. Die Fähigkeit der Amine, Phosphin-Liganden aus den aus der oxidativen Addition hervorgehenden niedervalenten Pd(II)-Komplexen zu verdrängen scheint dem Einfluss verschiedener Faktoren wie  $\sigma$ -Donorcharakter und  $\pi$ -Akzeptorvermögen, aber auch den sterischen Eigenschaften der jeweils konkurrierenden Liganden zu unterliegen. Studien zur katalytischen Aktivität von Palladium-Phosphin-Komplexen haben hinsichtlich der SONOGASHIRA-Reaktion gezeigt, dass der Cokatalysator unter den klassischen Reaktionsbedingungen möglicherweise als X-Cu-L-Spezies **K40** vorliegt und das zu kuppelnde Alkin durch Bildung einer  $[(\text{PR}_3)\text{Cu}(\text{C}\equiv\text{CR})]$ -Spezies aktiviert. Der so gebildete Kupferacetylid-Komplex **K37** überträgt das Nucleophil in einem mutmaßlich konzertierten Mechanismus auf den aus der oxidativen Addition resultierenden  $[\text{ArPdX}(\text{L})_n]$ -Komplex **K38** und regeneriert nach erfolgter reduktiver Eliminierung aus **Int-18** die Kupfer-Phosphin-Spezies **K40**.

---

#### 2.3.4. Reduktive Eliminierung: Die Freisetzung des Kupplungsprodukts

---

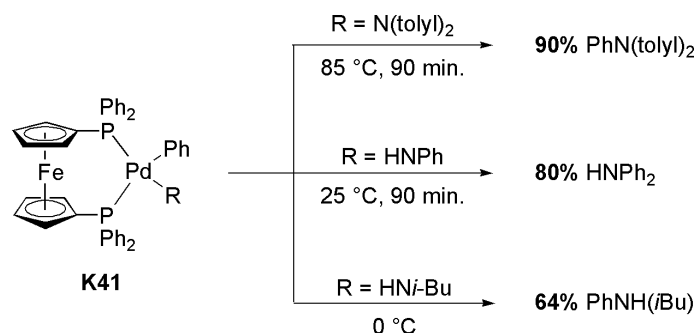
Im Verlauf der reduktiven Eliminierung erfolgt die Ablösung des Kupplungsproduktes von dem aus der Transmetallierung hervorgehenden  $[R^1Pd(C\equiv CR^2)(PR_3)]$ -Komplex, wodurch gleichzeitig der aktive Pd(0)-Katalysator zurückgebildet wird. Dieser produktbildende Teilschritt wurde in mechanistischen Studien vergleichsweise extensiv untersucht. Die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung wird dabei im Wesentlichen von den sterischen und elektronischen Eigenschaften der an das Metallzentrum koordinierten Liganden bestimmt. Wie bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnt, wird dieser finale Schritt des Katalysezyklus im Allgemeinen durch voluminöse Liganden begünstigt, wobei dieser Effekt vornehmlich auf den Abbau sterischer Belastung innerhalb des Komplexes zurückzuführen ist.

Den elektronischen Eigenschaften der an das katalytisch aktive Metall gebundenen Liganden kommt dennoch eine nicht minder wichtige Rolle zu, wie zahlreiche experimentelle und theoretische Studien belegen. Insbesondere die Gesamtladungsdichte am Metallzentrum sowie das Zusammenspiel aller an das Metall gebundenen Liganden erweisen sich als wesentlicher Faktor für die Bereitwilligkeit, mit der reduktive Eliminierungsprozesse ablaufen. Aufgrund der großen Anzahl verfügbarer experimenteller Daten lassen sich Basistrends hinsichtlich der Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung ableiten, wobei in diesem Zusammenhang gemeinhin zwei elektronische Effekte diskutiert werden. Zum einen verläuft die reduktive Eliminierung bei elektronenreichen Komplexen langsamer als bei elektronenarmen Komplexen.<sup>[163]</sup> Zum anderen zeigen bereits in den 1980er Jahren durchgeführte Studien, dass Eliminierungsreaktionen schneller verlaufen, wenn die aus dem Komplex zu eliminierenden Liganden ein starkes Donorvermögen aufweisen.<sup>[163-165]</sup> Ein wachsender Akzeptorcharakter der zu eliminierenden Gruppen verleiht der Metall-Kohlenstoffbindung zunehmend ionischen Charakter und führt zu einer Zunahme der thermodynamischen M–X-Bindungsstärke. Hieraus resultiert eine Abnahme der thermodynamischen Triebkraft für reduktive Eliminierungsreaktionen.<sup>[166]</sup>

Auch der Hybridisierungszustand der zu kuppelnden Substrate zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung. Frühe Studien von STILLE et al. zeigen, dass *Bis*-triphenylphosphinodimethylpalladium eine hinreichende Stabilität aufweist, wohingegen das diphenylsubstituierte Analogon instabil ist und schneller reduktiven Eliminierungsprozessen unterliegt.<sup>[167-168]</sup>

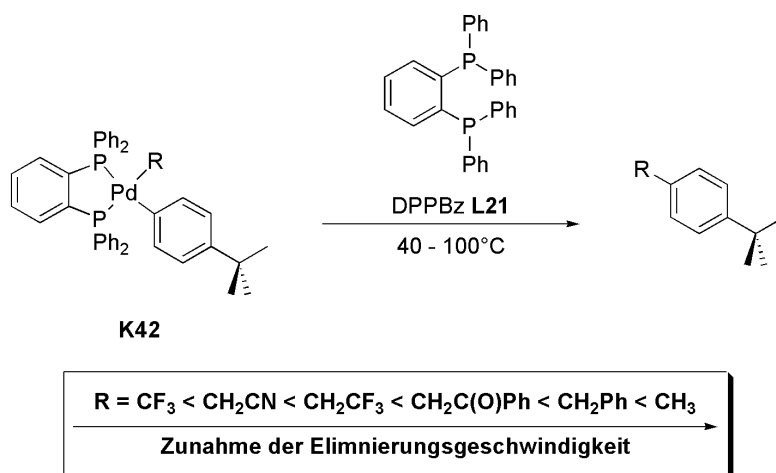
Die in den letzten Jahren erhobenen experimentellen Daten stimmen jedoch in manchen Fällen nicht mit den aus früheren thermodynamischen Betrachtungen resultierenden Vorhersagen überein. HARTWIG et al. konnten beispielsweise in einer Studie zu Aminierungsreaktionen zeigen, dass die Geschwindigkeit der Eliminierung tatsächlich mit dem elektronendonierenden Charakter der zu eliminierenden Gruppe zusammenhängt und durch elektronenreiche Substituenten positiv beeinflusst wird (siehe Schema 2.31).





Schema 2.31 – Reduktive Eliminierung unterschiedlicher Aminierungsprodukte aus **K41**.

Diese These wird zusätzlich gestützt, dass Reaktionen mit [ArPd(Amido)]-Komplexen beispielsweise schneller verlaufen als mit den elektronendefizitäreren [ArPd(Alkoxo)]-Komplexen.<sup>[169-170]</sup> Ein ähnlicher Trend wird auch bei metallgebundenen Alkylgruppen beobachtet, bei der die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung mit dem elektronendonierenden Charakter des Alkylsubstituenten steigt (siehe Schema 2.32).<sup>[171]</sup>



Schema 2.32 – Zusammenhang zwischen Eliminierungsgeschwindigkeit und elektronischen Ligandeigenschaften.

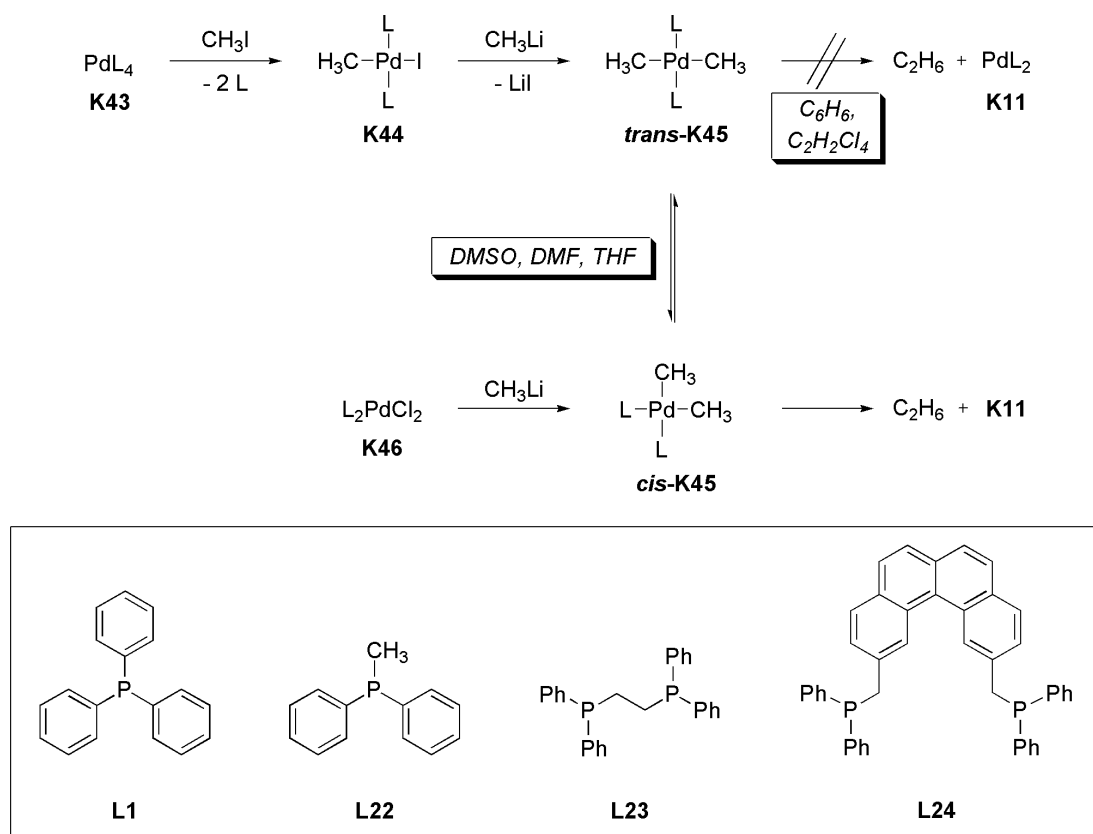
Darüber hinaus zeigen die kinetischen Untersuchungen eine reziproke qualitative Abhängigkeit der Eliminierungsgeschwindigkeit von den TAFTschen Substituentenparametern, wobei in diesem Kontext zwei Möglichkeiten über den Ursprung dieses elektronischen Effektes diskutiert werden. Einerseits könnte das nichtbindende Elektronenpaar des zu eliminierenden Liganden im Falle C–X-verknüpfender Reaktionen den anderen Liganden im Verlauf des Eliminierungsprozesses angreifen und die Eliminierung so begünstigen. Ein solcher Effekt sollte dieser Hypothese zufolge bei Aryl-Palladium-Alkyl-Komplexen dementsprechend nicht zu beobachten sein. Die Studien mit den in Schema 2.32 aufgeführten Komplexen zeigen, dass bei den C–C-verknüpfenden Reaktionen eine analoge Tendenz bezüglich der Neigung zur reduktiven Eliminierung beobachtet wird. Die Ergebnisse lassen somit den

---

Schluss zu, dass die elektronische Information auch im Zuge der C–X-Bindungsbildung nicht unter Beteiligung des einsamen Elektronenpaares, sondern vornehmlich durch das  $\sigma$ -System übertragen wird.<sup>[171]</sup>

Die universelle Gültigkeit, nach der reduktive Eliminierungen mit elektronenreichen zu eliminierenden Liganden schneller verlaufen als solche, an denen elektronenärmere Gruppen beteiligt sind, muss aber wieder in Frage gestellt werden, da bei elektronisch unterschiedlich substituierten Aryl-Liganden ein gegenläufiger Effekt beobachtet wird. Hier verlaufen Eliminierungsreaktionen schneller, wenn die zu eliminierenden aromatischen Liganden elektronenziehende Gruppen tragen. Dieser im Vergleich zu den aus theoretischen Vorhersagen resultierende konträre Effekt wird einer Kombination aus induktiven und mesomeren Effekten zugeschrieben, wobei der Einfluss des Resonanzeffekts den des induktiven Effekts erwartungsgemäß überwiegt. Der Resonanzeffekt ist auf die Koordination des Metalls an das aromatische  $\pi$ -System des aus der reduktiven Eliminierung hervorgehenden Reaktionsproduktes zurückzuführen.<sup>[172]</sup>

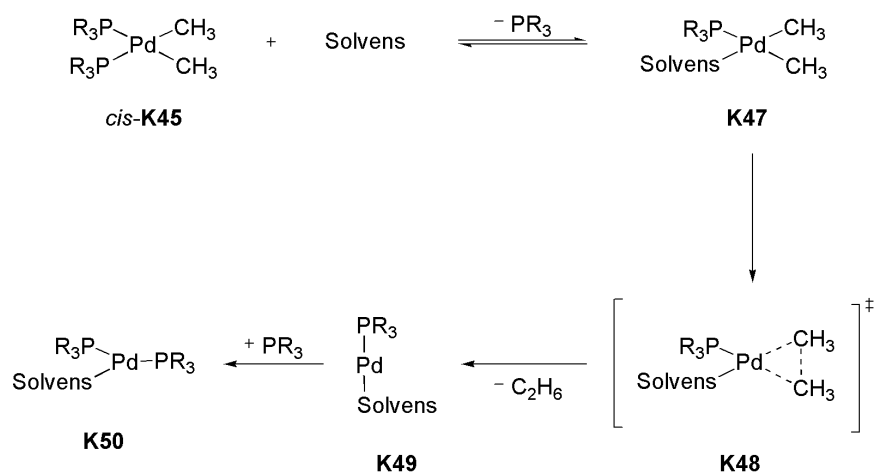
Bereits Anfang der achtziger Jahre wurden von J. K. STILLE et al. Studien hinsichtlich der Komplexgeometrie, aus denen Eliminierungsreaktionen ablaufen, veröffentlicht.<sup>[167-168; 173]</sup> Sie untersuchten unter anderem die reduktive Eliminierung von Ethan an *trans*-Bis(phosphin)dimethyl-palladium(II)-Komplexen und den korrespondierenden *cis*-Isomeren (siehe Schema 2.33).<sup>[167]</sup>



Schema 2.33 – Reduktive Eliminierung über *cis*-konfigurierte Palladium(II)-Phosphin-Komplexe (*cis*-K45).

Die Resultate zeigen interessanterweise, dass die reduktive Eliminierung unter den publizierten Bedingungen ausschließlich über die *cis*-Isomere (*cis*-K45) verläuft, wobei die *trans*-Komplexe (*trans*-K45) in polar koordinierenden Lösemitteln wie DMSO, DMF und THF in die entsprechenden *cis*-Komplexe isomerisieren. Während die *cis*-Komplexe *cis*-K45 von **L1**, **L22** und **L23** bereitwillig das Produkt Ethan freisetzen, erfolgt im Falle des *trans*-Komplexes *trans*-K45 von **L24** selbst unter verschärften Bedingungen keine Produktbildung. Dies wird als Beleg für die im Zuge der reduktiven Eliminierung notwendigen Isomerisierung zu den Komplexen *cis*-K45 angeführt.

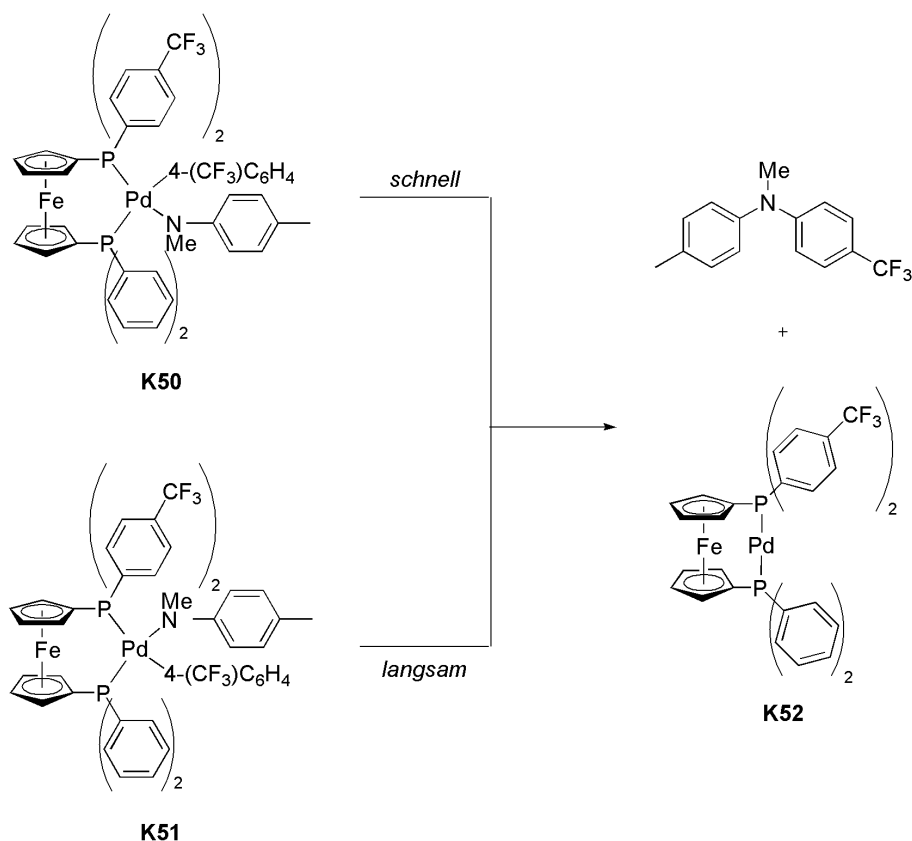
Sie konnten darüber hinaus zeigen, dass vor der eigentlichen reduktiven Eliminierung die Dissoziation eines Phosphin-Liganden notwendig ist. Anhand NMR-spektrometrischer Methoden wird mit wachsendem Reaktionsfortschritt eine Abnahme an freiem Phosphin in der Reaktionslösung beobachtet. Auf der Grundlage der durchgeführten Experimente schlugen STILLE et al. daher für die reduktive Eliminierung den in Schema 2.34 dargestellten Mechanismus vor, welcher eine dem eigentlichen Eliminierungsprozess vorausgehende Dissoziation eines Phosphin-Liganden aus dem Palladiumkomplex *cis*-K45 beinhaltet.<sup>[167-168]</sup>



Schema 2.34 – Reduktive Eliminierung von Ethan aus *cis*-Bis(phosphin)dimethylpalladium(II) (*cis*-K45) nach vorheriger Substitution eines Phosphin-Liganden durch ein koordinierendes Solvensmolekül ( $\text{PR}_3 = \text{L22}$ ).<sup>[168]</sup>

In einer später erschienenen Publikation zeigten sie, dass reduktive Eliminierungsreaktionen von Ethan aus *cis*-Bis(phosphin)dimethylpalladium(II) *cis*-K45 in unpolaren Lösemitteln schneller verlaufen als in polar koordinierenden Solventien. Obwohl die Aktivierungsbarriere  $E_A$  in polaren Lösemitteln niedriger liegt, verlaufen diese - bedingt durch die stark negative Aktivierungsentropie  $\Delta S^\ddagger$  - um etwa eine Größenordnung langsamer als in unpolaren Lösemitteln. Die stark negativen Aktivierungsentropien, welche aus den experimentell ermittelten Aktivierungsenergien berechnet wurden, lassen sich als Beleg für einen späten, produktähnlichen Übergangszustand deuten, der während der Eliminierung durchlaufen wird.<sup>[173]</sup>

In Untersuchungen an unsymmetrischen Palladium-Komplexen wurde gezeigt, dass die relative Orientierung zweier Elektronendonoren hinsichtlich zweier zu eliminierenden Gruppen einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung ausüben kann, der in etwa der Größenordnung einer Änderung der Gesamtladungsdichte am Metallzentrum bzw. dem gesamten Donorvermögen der Liganden innerhalb des Komplexes entspricht. Die Berücksichtigung dieses zusätzlichen Effektes wurde notwendig, als HARTWIG et al. unterschiedliche Eliminierungsgeschwindigkeiten bei stereoisomeren Aryl-Palladium-Komplexen beobachteten (siehe Schema 2.35).<sup>[174]</sup>



Schema 2.35 – Einfluss der Komplexgeometrie bei stereoisomeren Aryl-Palladium-Komplexen auf die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung.

In ergänzenden Untersuchungen wurde belegt, dass elektronisch unterschiedlich substituierte Phosphine in *trans*-Stellung zum Amido-Liganden (siehe roter Teil in Abbildung 2.7, links) einen deutlicheren Einfluss auf die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung nehmen, während Veränderungen in den elektronischen Eigenschaften des *trans* zur Aryl-Gruppe ständigen Phosphin-Liganden eine deutlich geringere Bedeutung zukommt (siehe blauer Teil in Abbildung 2.7, rechts). Da die Geschwindigkeit, mit der Eliminierungsreaktionen ablaufen, hauptsächlich von der Differenz zwischen den Donoreigenschaften der zu eliminierenden Liganden abhängen, müssen diese Effekte daher eher als synergistische Beziehung zwischen den Liganden untereinander verstanden werden und lassen sich demzufolge nicht auf die individuellen elektronischen Ligandeigenschaften zurückführen.<sup>[175]</sup>

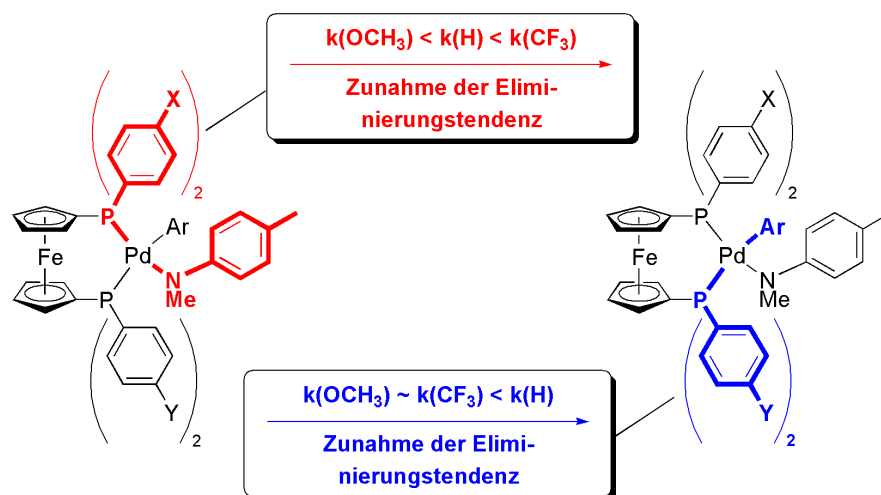
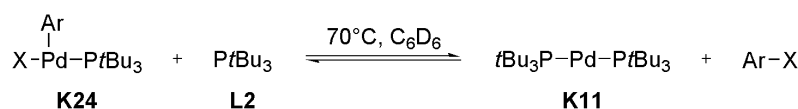


Abbildung 2.7 – Einfluss von elektronisch variablen, *trans*-ständigen Liganden auf die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung (Ar = (4-CF<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Die Reaktivitätsabstufung erfolgte durch Normierung auf die am langsamsten ablaufende Reaktion.

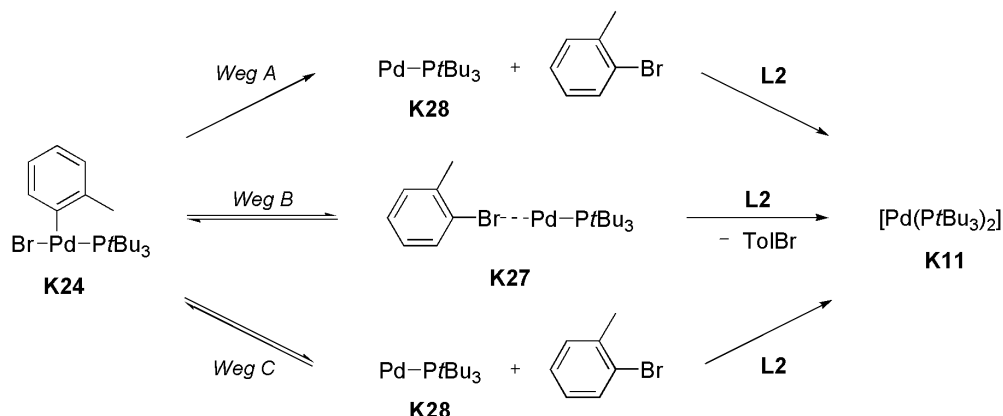
HARTWIG et al. gelang es 2003, den Vorgang der reduktiven Eliminierung erstmals direkt zu verfolgen. Es werden unter den von ihnen publizierten Bedingungen dreifachkoordinierte Palladium-Komplexe beschrieben, aus denen die Freisetzung des Bromaromaten erfolgt.<sup>[133]</sup> Sie bestimmten die Gleichgewichtskonstante  $K_{eq}$  für das in Schema 2.36 dargestellte Gleichgewicht und verglichen die erhaltenen Werte mit Daten, die in einer parallelen kinetischen Studie erhoben wurden.



Schema 2.36 – Reduktive Eliminierung an ArPd(II)X(PtBu<sub>3</sub>)-Komplexen **K24** (Ar = Ph, *o*-Tol; X = Cl, Br, I).

Aus thermodynamischer Perspektive betrachtet ist die reduktive Eliminierung vor allem bei Chloraromaten begünstigt, wobei sich die Lage des Gleichgewichts in der Reihenfolge  $K_{\text{Cl}} > K_{\text{Br}} > K_{\text{I}}$  zunehmend nach links verschiebt. Jedoch lassen sich die kinetischen Daten nicht mit der oben aufgeführten Abfolge korrelieren. Obwohl thermodynamisch begünstigt, verläuft die reduktive Eliminierung bei Chloraromaten langsamer als bei Bromaromaten. Ein noch uneinheitlicheres Bild ergibt sich, wenn Iodaromaten in die Diskussion einbezogen werden. Mit ihnen verläuft die reduktive Eliminierung zwar langsamer als mit Arylbromiden, aber dennoch schneller als mit Chloraromaten. Aus den vorliegenden Resultaten wurde von HARTWIG et al. die Schlussfolgerung gezogen, dass die Weichheit respektive Nucleophilie des Halogens im entsprechenden Übergangszustand einen weitaus bedeutenderen Einfluss auf die reduktive Eliminierung ausüben muss, als es die Thermodynamik der Reaktion widerspiegelt. Die Ausnahmestellung der Aryliodide in der kinetischen Reihenfolge begründen die Autoren mit einer Überlagerung thermodynamischer und kinetischer Effekte. In diesem

Kontext werden drei potentielle mechanistische Szenarien diskutiert, nach denen die reduktive Eliminierung aus  $[\text{ArPdX}(\text{PtBu}_3)]$ -Komplexen **K24** ablaufen könnte (siehe Schema 2.37).



Schema 2.37 – Mögliche Reaktionspfade für die reduktive Eliminierung an  $\text{ArPd(II)X}(\text{PtBu}_3)$ -Komplexen am Beispiel von **K24**.

Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs von **L2** erscheint ein assoziativer Mechanismus, in dessen Verlauf ein weiterer Phosphin-Ligand an den dreifachkoordinierten  $[\text{ArPdBr}(\text{PtBu}_3)]$ -Komplex **K24** bindet, als unwahrscheinlich. Darüber hinaus erfolgen reduktive Eliminierungsreaktionen aus niederwertigen Komplexen grundsätzlich schneller als aus den mehrfachkoordinierten Analoga, so dass die direkte Eliminierung des Bromaromaten aus **K24** zu **K28** mit nachfolgender Ligandenassoziation von den Autoren zunächst als wahrscheinlichster Reaktionsweg angesehen wurde (Schema 2.37, *Weg A*). Kinetische Daten zeigen jedoch, dass die beobachtete Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  eine positive lineare Abhängigkeit sowohl von der Phosphin- als auch der Halogenaromatenkonzentration aufweist. Aufgrund dessen wurden zwei weitere mögliche Pfade vorgeschlagen, die sich mit den oben aufgeführten experimentellen Ergebnissen vereinbaren lassen.

Zum einen wird eine reversible reduktive Eliminierung diskutiert, in der eine Koordination des Bromaromaten mit intakter C–Br-Bindung an den Palladium-Phosphin-Komplex **K27** erfolgt. Dieser labil gebundene Ligand wird in einem assoziativen Prozess anschließend durch **L2** substituiert (Schema 2.37, *Weg B*). Dieser Vorschlag führt zu einem Geschwindigkeitsgesetz, in der die Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  eine Abhängigkeit 1. Ordnung von der Phosphinkonzentration aufweist, jedoch von der Bromaromatenkonzentration unabhängig sein sollte.

Zum anderen wird eine reversible Dissoziation des Bromaromaten vom Palladium-Phosphin-Komplex **K24** in Betracht gezogen, an die sich eine Koordination von **L2** an den intermediär entstehenden  $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)]$ -Komplex **K28** anschließt (siehe Schema 2.37, *Weg C*). Dieser Reaktionspfad wird durch ein Geschwindigkeitsgesetz beschrieben, in der die beobachtete Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  analog zu *Weg B* eine Abhängigkeit von der Phosphinkonzentration aufweist, jedoch zusätzlich reziprok von

---

der Konzentration des Bromaromaten abhängig ist. Die kinetischen Experimente zeigen in der Tat eine solche inverse Abhängigkeit und lassen die Schlussfolgerung zu, dass die reduktive Eliminierung an [ArPdBr(PtBu<sub>3</sub>)]-Komplexen **K24** nach dem in *Weg C* dargestellten reversiblen Mechanismus verlaufen muss, in dem die nach erfolgter Dissoziation des Bromaromaten gebildete einfachkoordinierte Palladiumspezies **K28** durch einen weiteren Phosphin-Liganden abgefangen wird.<sup>[133]</sup>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die reduktive Eliminierung von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst, aber im Wesentlichen von den sterischen und elektronischen Eigenschaften der an das Metall gebundenen Liganden bestimmt wird. Die sterische Situation am Katalysatorkomplex erweist sich für die Reaktion im Vergleich zu elektronischen Faktoren als gewichtiger. Während bei der Analyse des sterischen Effektes eine stringente Tendenz, nach der Eliminierungsreaktionen bevorzugt mit sterisch anspruchsvollen Phosphin-Liganden erfolgen, abgeleitet werden kann, lässt sich der elektronische Einfluss der Liganden auf die reduktive Eliminierung weniger gut erfassen. Die Tendenz, mit der reduktive Eliminierungsreaktionen ablaufen, wird von der Art der zu verknüpfenden Substrate bestimmt. Im Falle vierfachkoordinierter Palladium-Phosphin-Komplexe erfolgt die reduktive Eliminierung ausschließlich aus den *cis*-konfigurierten Isomeren **K45**, der eine Dissoziation eines Phosphin-Liganden vorausgeht. Bei unsymmetrischen Phosphinen und den daraus resultierenden stereoisomeren Komplexen ist die relative Orientierung der an das Metall gebundenen Liganden ein zusätzlicher Faktor, der die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung beeinflussen kann, wobei diese Effekte auf ein gegenseitiges Wechselspiel aller an das Metallzentrum koordinierten Liganden zurückzuführen sind.



---

## 2.4. Liganden in SONOGASHIRA-Reaktionen

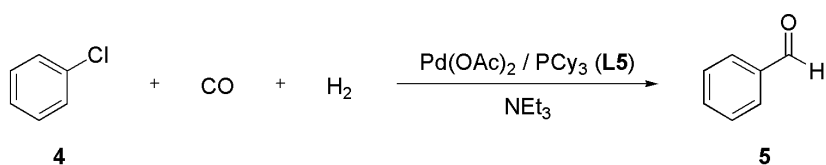
---

Wie bei anderen Kreuzkupplungsreaktionen auch haben sich elektronenreiche, mit einem hohen sterischen Anspruch gepaarte Phosphin-Liganden in der SONOGASHIRA-Reaktion durchgesetzt. Waren bis vor etwa 25 Jahren noch recht hohe Katalysatorbeladungen für das Erreichen akzeptabler Umsätze notwendig und die Anzahl an ausreichend aktiven Substraten begrenzt, so ermöglichen die gegenwärtig bekannten Systeme die Umsetzung eines breiteren Substratspektrums. Daher soll im Folgenden die Entwicklung leistungsstarker Liganden der letzten Jahre im speziellen Kontext der SONOGASHIRA-Reaktion näher beleuchtet werden, ohne jedoch einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Das Hauptaugenmerk soll hierbei auf Katalysatoren liegen, welche mit einem möglichst breiten Substratspektrum hochaktive Systeme bilden. Es muss allerdings festgehalten werden, dass neben dem eigentlichen Katalysatorkomplex auch die Wahl der Reaktionsbedingungen wie beispielsweise Temperatur, Lösemittel oder eingesetzte Additive sich als mitunter entscheidend für den Erfolg einer Kreuzkupplungsreaktion erweisen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 erwähnt stellt Triphenylphosphin **L1** den historisch bedeutsamsten Liganden für palladiumvermittelte Kreuzkupplungsreaktionen dar. Der Vorteil bei Verwendung dieses Liganden besteht hauptsächlich in seiner preiswerten Synthese und hohen Lagerstabilität. Das generell mangelnde Donorvermögen der Triarylphosphine stellt jedoch ein Problem bei der Umsetzung schwieriger Kupplungssubstrate wie beispielsweise Chloraromaten dar, da die Nucleophilie der resultierenden Palladium-Komplexe für eine Insertion meist nicht ausreicht. Naturgemäß sind für großtechnische Prozesse insbesondere solche Substrate von Interesse, welche einerseits in ausreichender Menge verfügbar sind und sich andererseits möglichst wirtschaftlich zu den gewünschten Produkten umsetzen lassen. Aus diesem Grunde stellen Chloraromaten auf den ersten Blick die attraktivsten Ausgangsmaterialien für industrielle Anwendungen dar. Das Hauptproblem, das einer Verwendung von Chloraromaten in technischem Maßstab entgegensteht und bis zum heutigen Tage nicht zufriedenstellend gelöst ist, liegt jedoch in der bereits erwähnten durchweg schlechten Reaktivität in Kreuzkupplungsreaktionen. Die Chlorarenaktivierung stellt folglich ein besonders interessantes Gebiet der Katalyseforschung dar, wobei bis zur Jahrtausendwende nur über wenige Beispiele für eine erfolgreiche  $sp^2$ - $sp$ -Kupplung mit Chloraromaten berichtet wurde. Vorzugsweise wurden dabei stark aktivierte Chloraromaten wie Heteroarylchloride oder Nitrochlorbenzole in den Kupplungsreaktionen eingesetzt.<sup>[176-177]</sup> Im Gegensatz hierzu zeigen Bromaromaten eine signifikant höhere Reaktivität in allen Kreuzkupplungsreaktionen, wenngleich diese im Vergleich zu den Chloranaloga kostspieligere Substrate darstellen. Darüber hinaus verlaufen Bromierungen im Allgemeinen selektiver als Chlorierungen, was sich als direkte Konsequenz aus dem HAMMOND-Postulat ergibt.<sup>[178]</sup> Aus diesem

Grunde erweisen sich Bromaromaten mittlerweile als weitaus interessantere Substrate, als man auf den ersten Blick annehmen möchte.

Infolgedessen wurde ein Umdenken bezüglich der strategischen Ausrichtung in der Entwicklung hochaktiver Katalysatorsysteme notwendig. R. F. HECK berichtete bereits 1982, dass Pd-Komplexe mit Tri-*o*-tolylphosphin **L20** verglichen mit **L1** aufgrund der höheren sterischen Belastung zu einer verbesserten katalytischen Aktivität in Vinylierungsreaktionen führen.<sup>[179]</sup> Ein weiterer Fortschritt wurde Ende der achtziger Jahre durch OSBORN erreicht, der über die erfolgreiche Carbonylierung von Chlorbenzol **4** mit einem Katalysatorsystem aus Palladium(II)-acetat und Tricyclohexylphosphin **L5** als Liganden berichtet (Schema 2.38).



Schema 2.38 – Carbonylierung von Chlorbenzol **4** mit Hilfe von Pd/**L5**.

Er stellte fest, dass die katalytische Aktivität eines Palladium-Phosphin-Komplexes vor allem von zwei Faktoren abhängt: Zum einen sollten Phosphine eine entsprechend hohe Basizität besitzen und zum anderen einen wohldefinierten sterischen Anspruch aufweisen.<sup>[180]</sup>

In den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde aus der Motivation heraus, die in vielerlei Hinsicht attraktiven Chloraromaten in Kreuzkupplungsreaktionen als Substrate einsetzen zu können, verstärkt damit begonnen, sterisch anspruchsvollere und elektronenreichere Phosphin-Liganden zu entwickeln. Abbildung 2.8 zeigt in einer Übersicht die in diesem Kapitel behandelten Phosphin-Liganden.

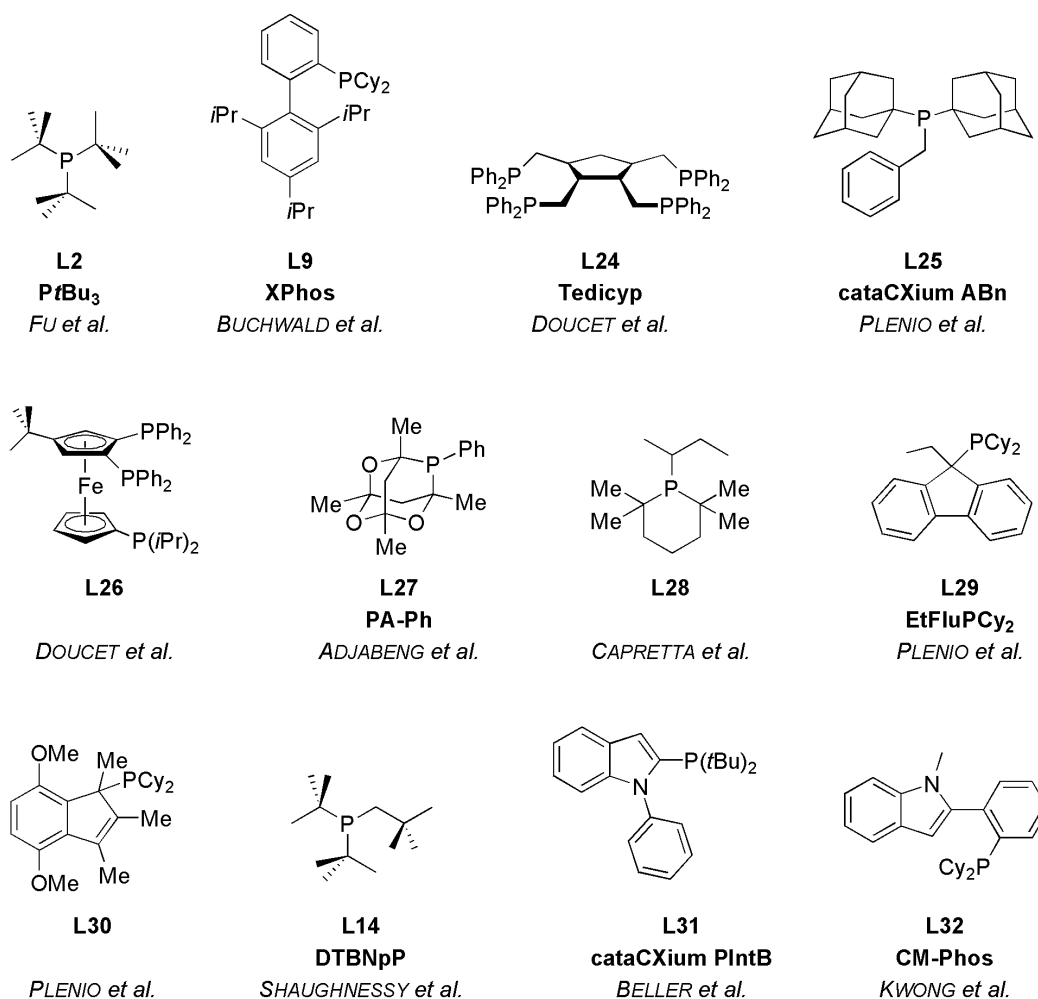
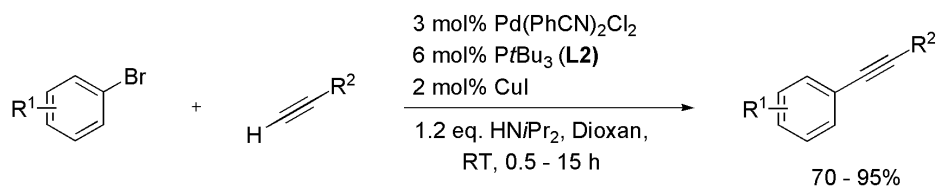


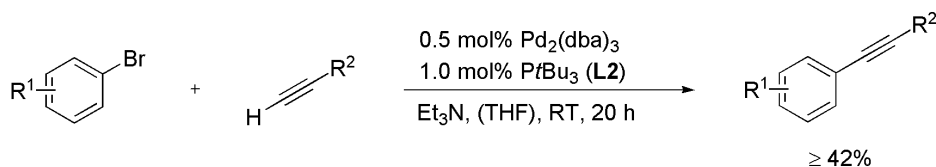
Abbildung 2.8 – Phosphin-Liganden, welche hochaktive Palladium-Katalysatorkomplexe für SONOGASHIRA-Reaktionen bilden.

Eines der bekanntesten Systeme für Kreuzkupplungsreaktionen im Allgemeinen erwies sich um die Jahrtausendwende auch als vielversprechender Katalysator für die SONOGASHIRA-Reaktion zwischen elektronisch variablen Bromaromaten und aromatischen sowie aliphatischen Alkinen. FU und BUCHWALD demonstrierten, dass die Palladium-Komplexe von **L2** eine bis dato ungewöhnlich hohe Reaktivität aufweisen. Die Autoren beobachteten außerdem, dass die Kupplungsreaktionen außergewöhnlich langsam verlaufen, wenn auf Kupfer(I)-iodid als Cokatalysator verzichtet wird. Mit einer Beladung von 3 mol%  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  und 6 mol%  $\text{PtBu}_3$  **L2** werden bei Raumtemperatur gute bis ausgezeichnete Ausbeuten erreicht (Schema 2.39).<sup>[181]</sup>



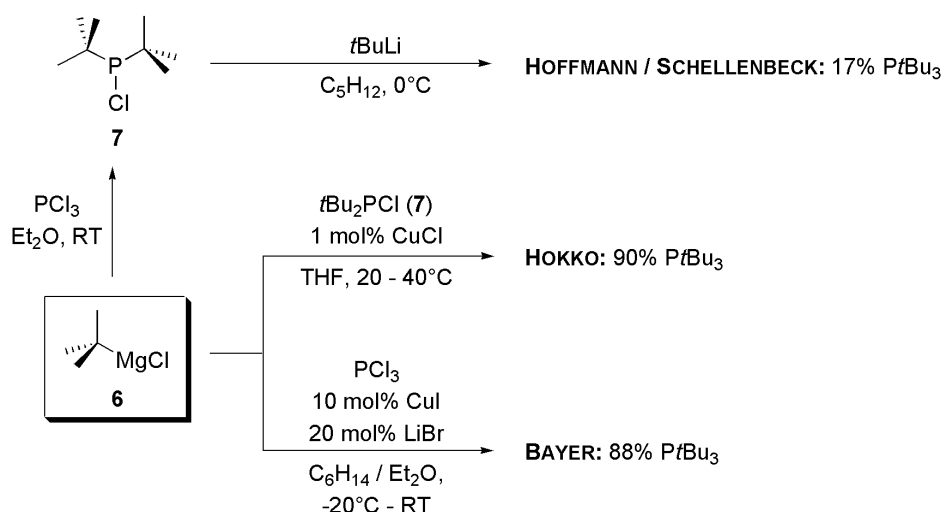
Schema 2.39 – SONOGASHIRA-Reaktionen von Bromaromaten mit Pd/**L2** bei Raumtemperatur nach BUCHWALD und FU. R<sup>1</sup> = COMe, H, Me, MeO, NMe<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Phenyl, *n*-Hexyl, TMS, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Im gleichen Jahr wurde von BÖHM und HERRMANN ein ähnliches Katalysatorsystem für die kupferfreie SONOGASHIRA-Reaktion publiziert. Das System, bestehend aus 0.5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> und **L2**, erlaubt die Alkynylierung von elektronenreichen wie elektronenarmen sowie sterisch belasteten Bromaromaten in moderaten bis annähernd quantitativen Ausbeuten (siehe Schema 2.40).<sup>[182]</sup>



Schema 2.40 – CASSAR-HECK-Alkynylierung von Bromaromaten nach BÖHM und HERRMANN mit Pd/**L2**. R<sup>1</sup> = COMe, F, Cl, H, Me, MeO; R<sup>2</sup> = Phenyl, TMS.

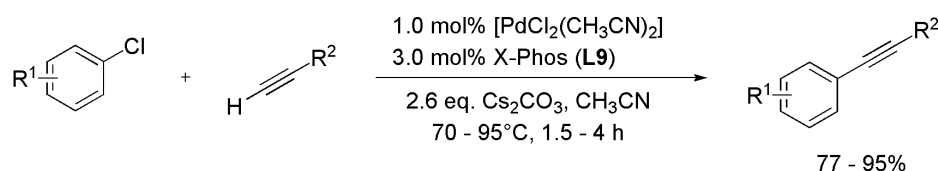
Die in Schema 2.39 und Schema 2.40 vorgestellten Forschungsergebnisse sind hauptverantwortlich für die Etablierung von **L2** als Standard-Ligand in der Kategorie hochaktiver monodentater Phosphin-Liganden, an dem sich jedes neu entwickelte Phosphin hinsichtlich seiner katalytischen Leistungsfähigkeit messen lassen muss. Allerdings war **L2** bis Anfang des neuen Jahrtausends nur schwer zugänglich, da über die klassische GRIGNARD-Synthese nach HOFFMANN und SCHELLENBECK mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid **6** und Phosphortrichlorid infolge ungünstiger sterischer Wechselwirkungen lediglich Chloro-di-*tert*-butylphosphin (tBu<sub>2</sub>PCl, **7**) gebildet wird. Die Herstellung von **L2** gelingt erst durch Reaktion von **7** mit dem signifikant reaktiveren *tert*-Butyllithium, wenngleich mit dieser Synthesevorschrift nur eine Gesamtausbeute von lediglich 17% über alle Stufen erreicht wurde (siehe Schema 2.41, oben).<sup>[183]</sup>



Schema 2.41 – Mögliche Syntheserouten zur Darstellung von PtBu<sub>3</sub> (**L2**).

Erheblich bessere Syntheserouten für **L2** stellen die BAYER- sowie die HOKKO-Route dar, welche die Verwendung von *tert*-Butyllithium als pyrophorem Reagenz umgehen (siehe Schema 2.41). Durch katalytischen Zusatz von Kupfer(I)-Salzen und gegebenenfalls Lithiumbromid lässt sich **L2** mit einer signifikant verbesserten Ausbeute von bis zu 90% isolieren.<sup>[184-185]</sup>

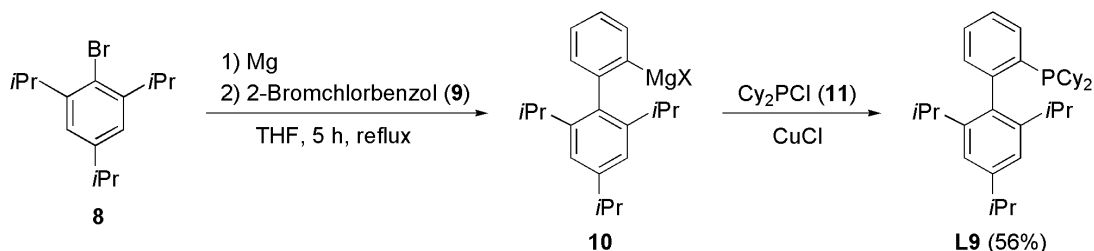
Ein besonders beeindruckendes Beispiel für hochaktive einzähnige Phosphin-Liganden stellen zweifelsohne die Phosphine des sogenannten BUCHWALD-Typs dar, deren Ligandenfamilie ein breites Spektrum an Kreuzkupplungsreaktionen abdecken. Insbesondere der Ligand *XPhos* **L9** erweist sich in Kombination mit Palladium als äußerst aktiv in der Alkinylierung von Arylchloriden. Die entwickelte Vorschrift mit einer Katalysatorbeladung von 1.0 mol% Pd/**L9** sowie moderat erhöhten Reaktionstemperaturen ermöglicht die Kupplung von elektronisch variablen und sterisch belasteten Chloraromaten. Im Gegensatz zu dem in Schema 2.39 vorgestellten Katalysatorsystem wird von den Autoren interessanterweise ein inhibierender Einfluss von Cu(I)-Salzen auf den Verlauf der Reaktion beobachtet (Schema 2.42), was die nicht vollständig geklärte Rolle des Cokatalysators unterstreicht.<sup>[152]</sup>



Schema 2.42 – SONOGASHIRA-Reaktionen von Chloraromaten mit dem BUCHWALD-Phosphin *XPhos* **L9**. R<sup>1</sup> = CN, COMe, CO<sub>2</sub>Me, Me, *n*Bu, OMe; R<sup>2</sup> = *t*Bu, CH<sub>2</sub>OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl, *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>, *n*Hex, SiEt<sub>3</sub>, Ph.

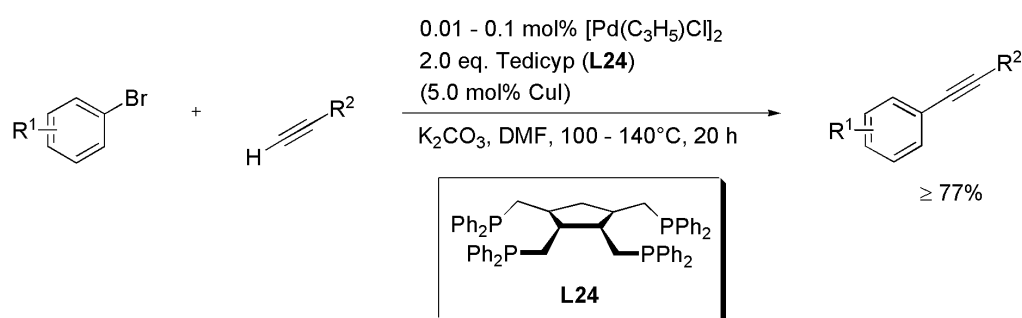
Die Synthesevorschrift zur Darstellung von **L9** wurde in den letzten Jahren mehrfach optimiert, um diesen Liganden auch industriell nutzbar zu machen. Trotz zahlreicher Arbeiten, die Synthese dieses Liganden auf technische Maßstäbe zu übertragen, ist **L9** ausgehend von 2-Brom-1,3,5-trisopropyl-

benzol **8** nur in einer Ausbeute von 56% über alle Stufen in einer Eintopfreaktion zugänglich; ein nicht zu vernachlässigendes ökonomisches Manko hinsichtlich des kostspieligen Chlordicyclohexylphosphins **11** (siehe Schema 2.43).



Schema 2.43 – Optimierte Syntheseroute zur Darstellung von *XPhos* (**L9**).

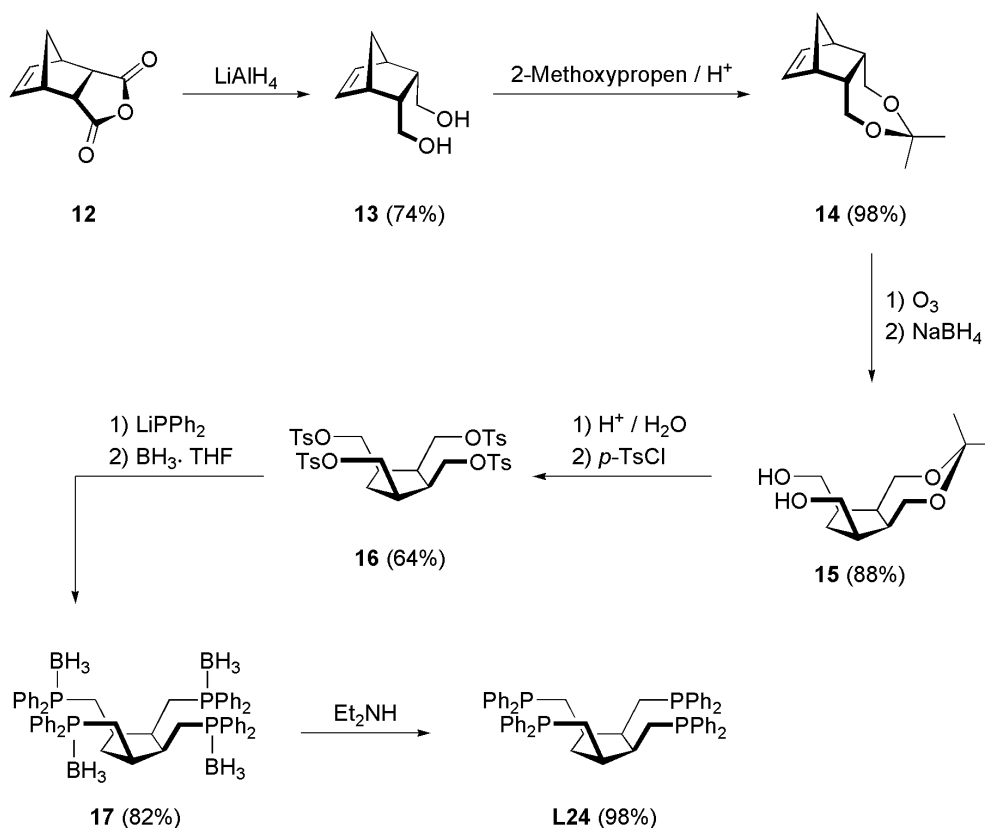
Wenig später setzte die Arbeitsgruppe um SANTELLI und DOUCET den vierzähligen Phosphin-Liganden *Tedicyp* **L24** in SONOGASHIRA-Reaktionen, mit dem sich unter Palladiumkatalyse eine ganze Reihe elektronisch wie sterisch unterschiedlicher Bromaromaten zu den Kupplungsprodukten umsetzen lassen. Die hohe katalytische Aktivität der Palladium-Komplexe von **L24** wird auf günstige elektronische und sterische Eigenschaften des Liganden zurückgeführt. Der größte Vorteil dieses Liganden ergibt sich jedoch aus dessen Mehrzähligkeit, die eine koordinative Stabilisierung des Palladiums bewirkt. Dadurch erweist sich der Katalysatorkomplex als außerordentlich widerstandsfähig gegenüber koordinierenden und vergiftenden Substraten, was durch die hohen Turn-Over-Zahlen unterstrichen wird (siehe Schema 2.44).<sup>[186]</sup>



Schema 2.44 – SONOGASHIRA-Kreuzkupplungen mit Pd/**L24** nach DOUCET und SANTELLI.  $R^1$  = COMe, CHO, Me, F, OMe, OH,  $NH_2$ ;  $R^2$  = Ph, *n*Hex, *n*Oct,  $CH_2OH$ ,  $(CH_2)_2OH$ .

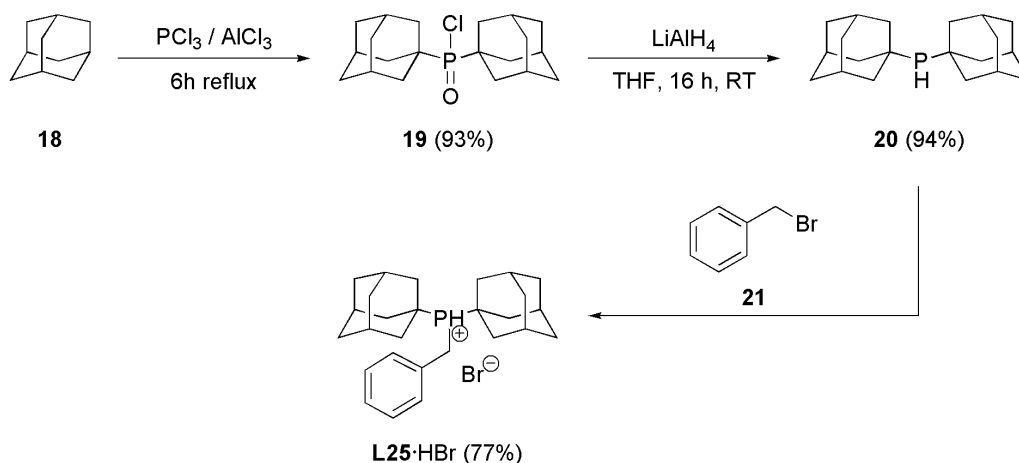
Als wenig attraktiv erweist sich jedoch die recht aufwändige Synthese von **L24**, welche von Norbornendicarbonsäureanhydrid **12** als kommerziell erhältlichem Ausgangsmaterial ausgeht. Die sechsstufige Reaktionssequenz beginnt zunächst mit einer Reduktion von **12** zum korrespondierenden Diol **13**, welches mit 2-Methoxypropen als Ketal **14** geschützt wird. Durch Ozonolyse von **14** und nachfolgender säurekatalysierter Tosylierung von **15** wird das Tetratosylat **16** erhalten, das im Anschluss mit Lithiumdiphenylphosphid umgesetzt wird. Die nachfolgende Reaktion mit  $BH_3$  liefert das korres-

pondierende Boranaddukt **17** in einer Gesamtausbeute von rund 30%, aus dem unter basischen Bedingungen schließlich das Phosphin **L24** freigesetzt wird. Für Anwendungen außerhalb des normalen Labormaßstabs ist daher mit Blick auf die Syntheseroute noch einige Entwicklungsarbeit zu leisten, um diesen Liganden profitabel in großtechnischen Anwendungen einsetzen zu können (siehe Schema 2.45).<sup>[88]</sup>



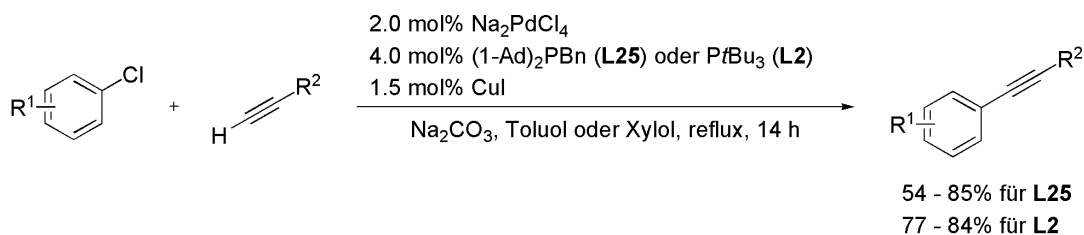
Schema 2.45 – Syntheseroute zur Darstellung des tetradentaten Phosphins Tedicyp (**L24**).

PLENIO et al. konnten zeigen, dass die Pd-Komplexe des Diadamantylbenzylphosphins *cataCXium* **ABn** **L25** eine mit **L2** vergleichbar hohe Aktivität aufweisen. Die Synthese der Zwischenstufe Diadamantylphosphin **20** erfolgt dabei in Anlehnung an die von GOERLICH und SCHMUTZLER entwickelt Vorschrift durch die Reaktion zwischen Adamantan **18** und Phosphortrichlorid unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen. Die Reduktion des im Verlauf der wässrigen Aufarbeitung gebildeten Phosphoroxychlorids **19** mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgender Phosphoniumsalz-Reaktion mit Benzylbromid **21** erzeugt das lagerstabile Diadamantylbenzylphosphoniumbromid **L25·HBr** in guter Ausbeute (Schema 2.46).<sup>[82; 187-188]</sup>



Schema 2.46 – Reaktionssequenz zur Darstellung des lagerstabilen Diadamatylbenzylphosphoniumbromids (**L25**·HBr).

Unter den von PLENIO und KÖLLHOFER beschriebenen Bedingungen werden mit den Palladium-Komplexen von **L25** eine ganze Bandbreite an Arylchloriden sowohl mit aromatischen als auch aliphatischen Alkinen in moderaten bis ausgezeichneten Ausbeuten umgesetzt (Schema 2.47).<sup>[151]</sup>

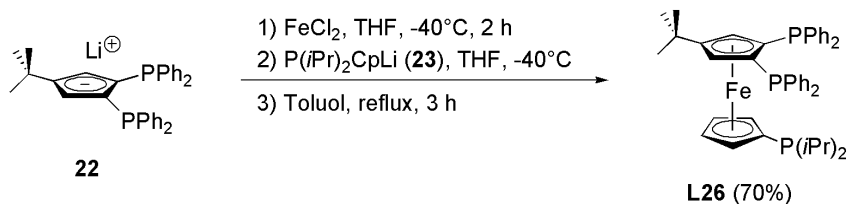


Schema 2.47 – SONOGASHIRA-Kreuzkupplungen mit Chloraromaten und Pd/**L2** sowie Pd/**L25**.  $\text{R}^1 = \text{H, OMe, Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ph, } n\text{Hex, Si}(i\text{Pr})_3$ .

Das in Schema 2.47 vorgestellte Katalysatorsystem besitzt den Vorteil, dass die Adamantylphosphine zum einen nach bewährten Synthesevorschriften mit sehr guten Ausbeuten synthetisierbar sind und zum anderen das aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten unattraktive Cäsiumcarbonat durch das wesentlich preiswertere Natriumcarbonat ersetzt werden kann.

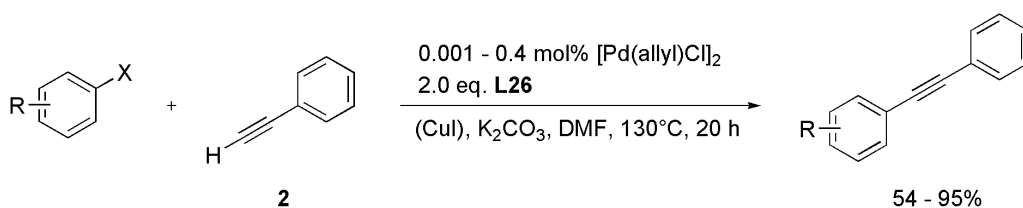
Ein weiterer hochaktiver Ligand für SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen wurde von DOUCET et al. mit dem in Schema 2.48 abgebildeten dreizähligen ferrocenylbasierten Phosphin **L26** vorgestellt, welcher eine zu **L24** vergleichbare Aktivität in SONOGASHIRA-Reaktionen besitzt. Das tridentate Phosphin **L26** wird mittels einer Eintopfsynthese durch die Reaktion von 1,2-Bis(diphenylphosphino)-4-*tert*.-butyl-cyclopentadienyllithium **22** mit  $\text{FeCl}_2$  und der nachfolgenden Umsetzung des gebildeten Intermediats mit (Diisopropylphosphino)cyclopentadienyllithium **23** in moderater Ausbeute erhalten (Schema 2.48).<sup>[156]</sup>





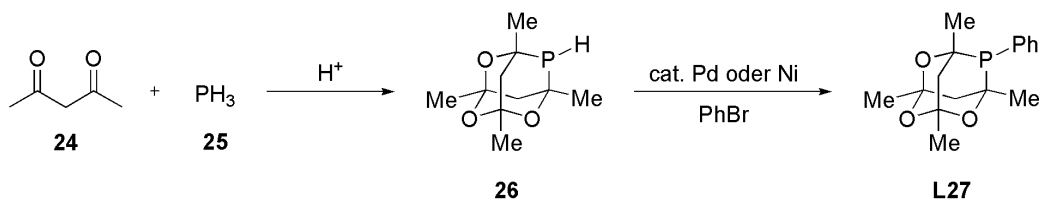
Schema 2.48 – Synthese des ferrocenylbasierten tridentaten Phosphin-Liganden **L26**.

Dieser Ligand erweist sich als unempfindlich gegenüber thermischen Belastungen sowie robust gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit. Die Palladium-Komplexe von **L26** erlauben die Alkinylierung von Bromaromaten mit teilweise sehr niedrigen Katalysatorbeladungen. Bemerkenswert ist der Umstand, dass sich die für industrielle Anwendungen attraktiven Chloraromaten mit Katalysatorbeladungen von weniger als 1 mol% in akzeptablen Ausbeuten zu den gewünschten Produkten umsetzen lassen, wenngleich in diesem Kontext hauptsächlich aktivierte Systeme untersucht wurden (Schema 2.49).



Schema 2.49 – Leistungsfähigkeit des dreizähligen Ferrocenyl-Liganden **L26**. X = Br, Cl; R = COMe, CN, CF<sub>3</sub>, F, OMe.

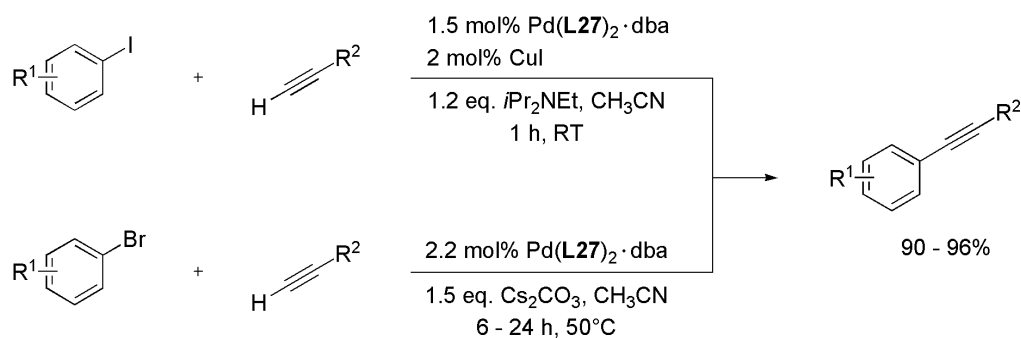
ADJABENG et al. synthetisierten den vergleichsweise exotisch anmutenden Liganden *PA-Ph* **L27** (PA = 1,3,5,7-Tetramethyl-2,4,8-trioxa-6-phospha-adamantan) und setzten den isolierbaren Palladium-Komplex Pd(**L27**)<sub>2</sub>·dba in SONOGASHIRA-Reaktionen ein. Die Synthese von **L27** erfolgt über eine Kondensationsreaktion zwischen Acetylaceton **24** und PH<sub>3</sub> **25**. Das auf diese Weise gebildete Phosphaadamantan **26** lässt sich nachfolgend palladium- oder nickelkatalysiert arylieren (Schema 2.50).<sup>[189]</sup>



Schema 2.50 – Synthese des von ADJABENG et al. publizierten Liganden *PA-Ph* (**L27**).

Der Palladium-Komplex Pd(**L27**)<sub>2</sub>·dba stellt, da er im Gegensatz zu anderen Katalysatoren nicht durch Vereinigung einer Palladiumquelle mit Phosphin in situ gebildet wird, ein definiertes System dar, dessen Eigenschaften sich durch Modifikationen am aromatischen Teil zusätzlich einstellen lassen.

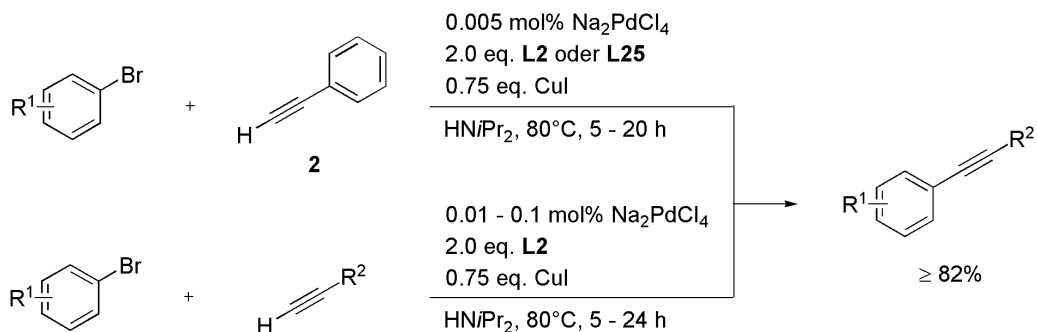
ADJABENG et al. isolierten so die Reaktionsprodukte einiger Iodaromaten mit Phenylacetylen **2** bei einer Katalysatorbeladung von 1.5 mol% in annähernd quantitativer Ausbeute (siehe Schema 2.51). Bromaromaten werden mit diesem System überraschenderweise nur zögerlich umgesetzt. Die Kupplung gelingt erst ohne den Zusatz von Kupfer(I)-iodid als Cokatalysator (vgl. Schema 2.51).<sup>[190]</sup>



Schema 2.51 – SONOGASHIRA-Reaktionen von Iod- und Bromaromaten mit  $\text{Pd(L27)}_2\cdot\text{dba}$  nach ADJABENG et al.  $\text{R}^1$  = 4-COMe, 4-Me, 2-Me, 4-MeO, 4-NH<sub>2</sub>;  $\text{R}^2$  = Ph, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Trotz der im Vergleich zu alternativen Katalysatorsystemen recht hohen Katalysatorbeladungen liegen die Vorteile dieses Systems in seiner außerordentlichen Luftstabilität sowie der vergleichsweise leichten synthetischen Zugänglichkeit.

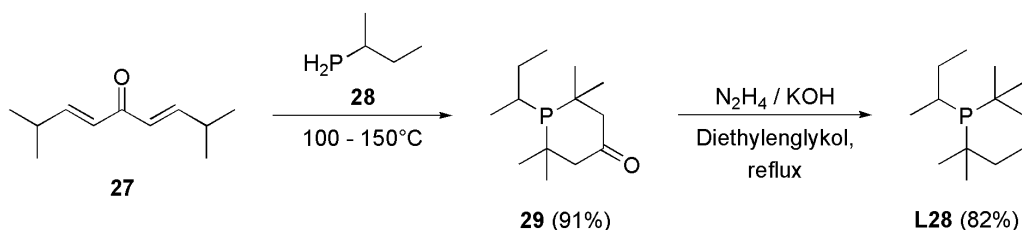
Durch PLENIO und KÖLLHOFER konnte im Jahre 2005 in beeindruckender Weise aufgezeigt werden, wie marginale Änderungen an den Randbedingungen einer Reaktion zu großen Auswirkungen hinsichtlich der katalytischen Leistungsfähigkeit eines Systems führen können. In Optimierungsstudien konnten sie durch Verwendung von Diisopropylamin als Lösemittel und Base zugleich die Katalysatorbeladung und erforderliche Reaktionstemperatur sowie Reaktionszeit signifikant herabsetzen. Die erzielten Turn-Over-Zahlen zwischen 3200 und 10000 h<sup>-1</sup> unterstreichen die herausragenden katalytischen Eigenschaften dieses Systems (Schema 2.52).



Schema 2.52 – Kupplungsreaktionen zwischen Bromaromaten und unterschiedlich substituierten Alkinen mit  $\text{Pd/L2}$  bzw.  $\text{Pd/L25}$ .  $\text{R}^1$  = 4-NO<sub>2</sub>, 4-COMe, H, 4-Me, 4-MeO;  $\text{R}^2$  = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, *n*Bu.

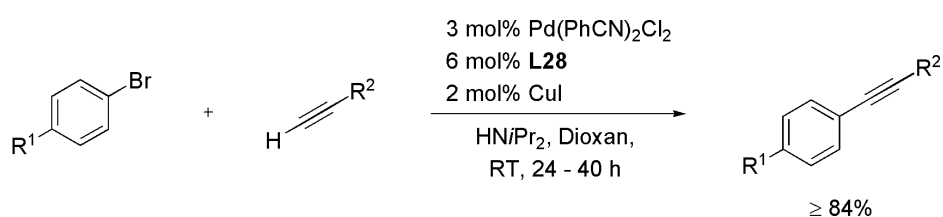
Für die Umsetzung von elektronisch sowie sterisch variierten Bromaromaten mit Phenylacetylen **2** werden lediglich 0.005 mol% an Katalysator benötigt, zur Kupplung aliphatischer Alkine sind Beladungen zwischen 0.01 und 0.1 mol% Pd/**L2** erforderlich. <sup>[148]</sup>

CAPRETTA et al. führten Phosphorinane als neue Liganden in der Kreuzkupplungschemie ein. Diese Ligandenklasse zeichnet sich vor allem durch ihre kostengünstige Synthese aus, welche ein aus der Aldol-Kondensation von Aceton hervorgehendes konjugiertes Enon als Ausgangsmaterial nutzt (siehe Schema 2.53).



Schema 2.53 – Synthese des Phosphorinan-Liganden **L28** nach CAPRETTA et al.

Das Phosphorinan-Grundgerüst ist bequem über eine doppelte Michael-Addition von Isobutylphosphin **28** an Phoron **27** zugänglich. Das hieraus resultierende Keton **29** lässt sich im Anschluss unter WOLF-KISHNER-Bedingungen zum Phosphorinan **L28** reduzieren. In Screening-Reaktion konnte gezeigt werden, dass die Palladium-Komplexe von **L28** Kupplungsreaktionen katalysieren, wenngleich die Aktivität im Vergleich zu den hochaktiven Systemen von BUCHWALD (Pd/**L9**) oder PLENIO (Pd/**L25**) eher bescheiden ausfällt und von seiner Leistungsfähigkeit im Bereich des auf **L2** basierenden Katalysatorsystems von FU anzusiedeln ist (Schema 2.54). <sup>[191]</sup>



Schema 2.54 – Katalytische Aktivität des von CAPRETTA et al. publizierten Phosphorinan-Liganden **L28**.  $\text{R}^1 = \text{COMe}, \text{OMe}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ .

Bis zu diesem Zeitpunkt zeigten sich vor allem die auf  $\text{PtBu}_3$ - bzw.  $\text{Ad}_2\text{Pbn}$ -basierenden Systeme gegenüber alternativen Katalysatoren hinsichtlich ihres Anwendungsspektrums überlegen. Trotz der hervorragenden katalytischen Aktivität bringt insbesondere der Einsatz von  $\text{PtBu}_3$  **L2** auch einige Nachteile mit sich. Gerade in Bezug einer immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses rückenden Forderung hinsichtlich der Nachhaltigkeit in chemischen Produktionsprozessen zeigt sich deutlich die Achillesferse der Trialkylphosphine. Diese Ligandenklasse unterliegt generell einer stark begrenzten

chemischen Flexibilität bezüglich der gezielten chemischen Modifikation von Ligandeneigenschaften. Darüber hinaus sind die pyrophoren Eigenschaften von **L2** insbesondere bei Synthesen im technischen Maßstab als außerordentlich unvorteilhaft anzusehen. Aus diesem Grunde war das Ziel, die innewohnenden Defizite von **L2** auszuräumen und dessen außergewöhnliche katalytische Aktivität mit einer höheren chemischen Variabilität zu vereinen.

Ein entscheidender Ansatzpunkt dieser von PLENIO und FLECKENSTEIN verfolgten Strategie ist die Identifizierung des *tert.*-Butyl-Strukturmotivs als den für die Reaktivität von **L2** maßgeblichen chemischen Baustein. Um eine attraktive Alternative zu den gebräuchlichen Liganden darzustellen, sollte dieser Baustein eine hohe thermische wie chemische Stabilität, einen möglichst einfachen Aufbau sowie eine kostengünstige Synthese aufweisen. Substituiert man formal die drei *tert.*-Butyl-Einheiten in **L2** durch zwei Alkylgruppen und eine Fluorenyleinheit, so gelangt man zu einer neuen Ligandenklasse, den Dialkylfluorenylphosphinen (vgl. Abbildung 2.9).<sup>[192]</sup>

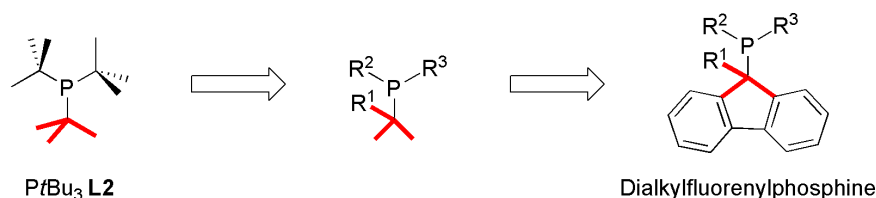
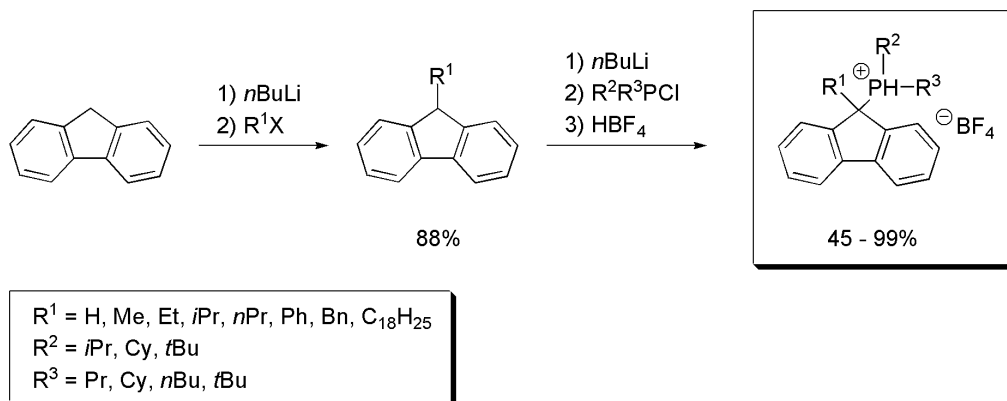


Abbildung 2.9 – Die von Tri-*tert.*-butylphosphin **L2** abgeleitete Ligandenklasse der Dialkylfluorenylphosphine.

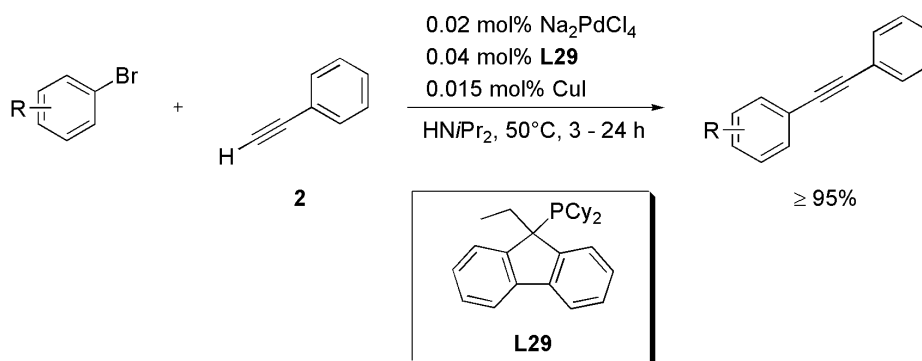
Durch die Einführung eines Fluorenylrestes werden die Variationsmöglichkeiten nach dem Vorbild des BUCHWALDSchen rationalen Katalysatordesigns hinsichtlich elektronischer als auch sterischer Parameter des Liganden erweitert, da ein aromatisches System vorliegt, an dem sich klassische elektrophile aromatische Substitutionen durchführen lassen. Darüber hinaus erlauben die CH-aciden Protonen in Position 9 der Fluorenyleinheit klassische nucleophile Substitutionsreaktionen und ermöglichen somit die Einführung des Phosphordonors. Die Syntheseroute zur Darstellung dieser neuen Ligandenklasse ist in Schema 2.55 skizziert.



Schema 2.55 – Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Dialkylfluorenylphosphinen nach PLENIO und FLECKENSTEIN.

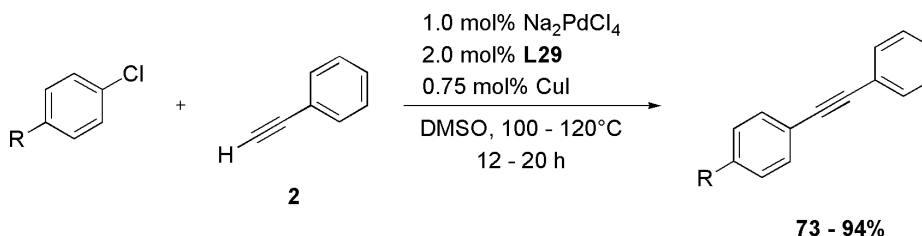
Die Synthese der Dialkylfluorenylphosphine erfolgt zunächst über die Herstellung der 9-substituierten Alkylfluorene. Nach erneuter Deprotonierung mit Hilfe einer starken Base werden die jeweiligen resonanzstabilisierten Carbanionen mit den entsprechenden Dialkylchlorphosphinen abgefangen und die korrespondierenden Phosphine mit Tetrafluoroborsäure als oxidationsstabile Phosphoniumsalze isoliert. Auf diese Weise gelang die Darstellung einer aus fünfzehn Dialkylfluorenylphosphinen bestehenden Ligandenbibliothek.<sup>[192]</sup>

Im Kontext der SONOGASHIRA-Reaktion sind insbesondere die in situ gebildeten Palladium-Komplexe von EtFluPCy<sub>2</sub> **L29** hervorzuheben, welche Kupplungsreaktionen zwischen Arylbromiden und Phenylacetylen **2** effizient zu katalysieren vermögen. Sowohl mit aktivierten als auch elektronenreichen Bromaromaten werden unter milden Reaktionsbedingungen annähernd quantitative Ausbeuten erzielt, wenn eine Katalysatorbeladung von 0.02 mol% eingesetzt wird (Schema 2.56).<sup>[192]</sup>



Schema 2.56 – SONOGASHIRA-Reaktionen mit Pd/**L29**. R = 4-COMe, 4-Me, 2-Me, 4-OMe, 4-NMe<sub>2</sub>.

Selbst in Kupplungsreaktionen von Arylchloriden mit Phenylacetylen **2** erweist sich Pd/**L29** im Vergleich zu Ad<sub>2</sub>PBn **L25** als deutlich leistungsfähiger. Mit einer Katalysatorbeladung von lediglich 1 mol% Pd/**L29** und moderat erhöhten Reaktionstemperaturen lassen sich die aus Reaktionen zwischen elektronenarmen und deaktivierten Chloraromaten und Phenylacetylen **2** hervorgehenden Kupplungsprodukte in bemerkenswerten Ausbeuten isolieren (Schema 2.57).<sup>[192]</sup>



Schema 2.57 – SONOGASHIRA-Reaktionen von Chloraromaten mit Pd/**L29**. R = NO<sub>2</sub>, COMe, CF<sub>3</sub>, H, Me, OMe.

Das Potential der Dialkylfluorenylphosphine ist damit aber noch längst nicht ausgeschöpft. Die Sulfonierung in Position 7 von **L29** liefert einen wasserlöslichen Liganden, dessen Palladium-Komplexe mit einer Katalysatorbeladung von 1.0 mol% die kupferfreie SONOGASHIRA-Reaktion zwischen Bromaromaten und Alkinen in wasserhaltigen Systemen ermöglicht.<sup>[192]</sup> Ferner lassen sich mit einem zweifach sulfonierten Vertreter dieser Ligandenklasse ( $R^1 = (CH_2)_3Ph$ , vgl. Schema 2.55) sogar die für die pharmazeutische Chemie interessanten heterocyclischen Substrate in wässrigen Medien mit einer Vielzahl von Alkinen kupferfrei zu den entsprechenden Kupplungsprodukten umsetzen. Die Palladium-Komplexe dieses disulfonierten Liganden bestechen durch ihre bis dato beispiellose Aktivität in der Kupplung heterocyclischer Arylchloride mit konventionellen und heterocyclischen Alkinen unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen.<sup>[193]</sup> Von diesem Standpunkt aus betrachtet verwundert es daher nicht, dass der zweifach sulfonierte Ligand mittlerweile Eingang in das *cataCXium*-Programm der Evonik-Degussa GmbH gefunden hat und kommerziell unter dem Handelsnamen *cataCXium F Sulf* erhältlich ist.

Die Abstraktion eines aromatischen Rings am Fluorengrundkörper führt zu den verwandten Dialkylindenylphosphinen, deren Palladiumkomplexe sich ebenso als sehr aktiv in SONOGASHIRA-Reaktionen erweisen. Abbildung 2.10 verdeutlicht die formale Verwandtschaft beider Ligandenklassen.

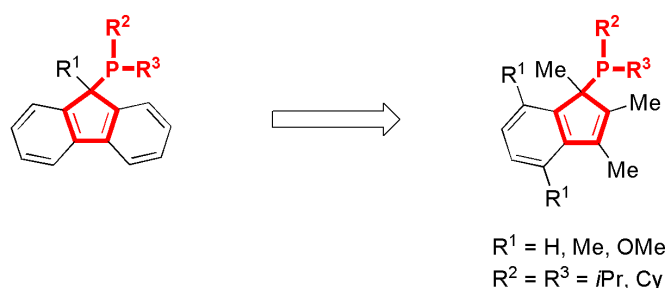
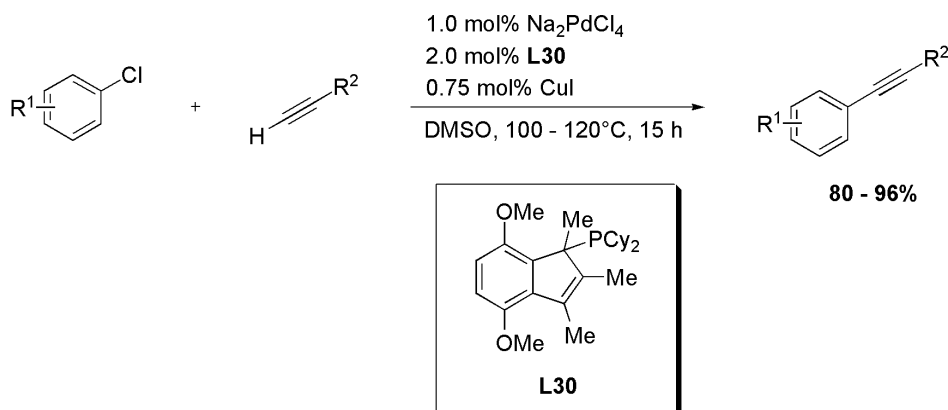


Abbildung 2.10 – Verwandtschaft der Dialkylfluorenylphosphine und den indenylbasierten Liganden.

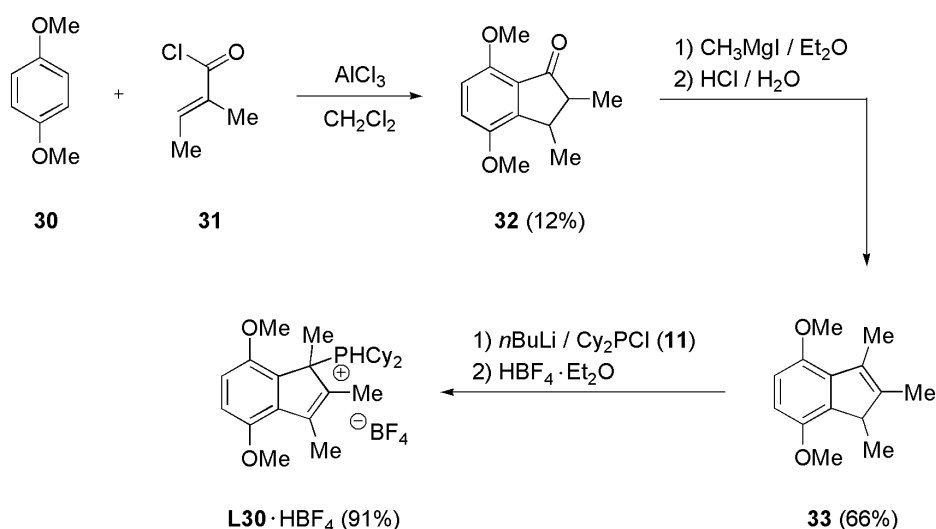
Auch hier gelang es PLENIO und FLECKENSTEIN, eine Ligandenbibliothek aus sechs unterschiedlichen indenylbasierten Phosphin-Liganden zusammenzustellen (vgl. Abbildung 2.10), welche in Screening-Reaktionen hinsichtlich ihrer Aktivität evaluiert wurden. Das Indenylphosphin **L30** zeigte hierbei in der Modellreaktion von *p*-Chloranisol mit Phenylacetylen **2** die beste Katalysatorperformance (vgl. Schema 2.58).



Schema 2.58 – Leistungsfähigkeit des indenylbasierten Phosphins **L30** in Kupplungsreaktionen zwischen Chloraromaten und Alkinen.  $R^1$  = 4-COMe, 4-CN, 2-F, 3-Me, 4-OMe;  $R^2$  = Ph, *n*Bu.

Mit Pd/**L30** können Chloraromaten mit aromatischen und aliphatischen Alkinen in Ausbeuten zwischen 80% und 96% gekuppelt werden, wenngleich sich die Aktivitätsunterschiede bezogen auf den Vergleichsliganden EtFluPCy<sub>2</sub> **L29** als marginal herausstellen.<sup>[194]</sup>

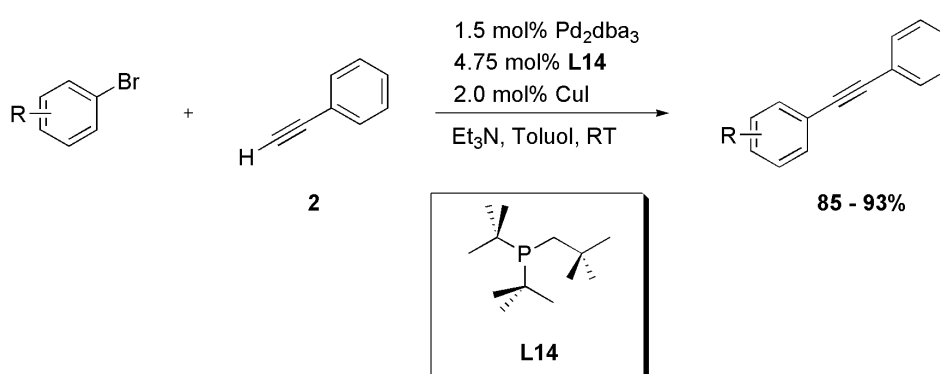
Als kleiner Wermutstropfen erweist sich die unvorteilhafte Synthese des Indenylphosphins **L30**, welches in einer Ausbeute von lediglich knapp 7% über alle Stufen darstellbar ist (siehe Schema 2.59).



Schema 2.59 – Synthese des Indenylphosphins **L30**.

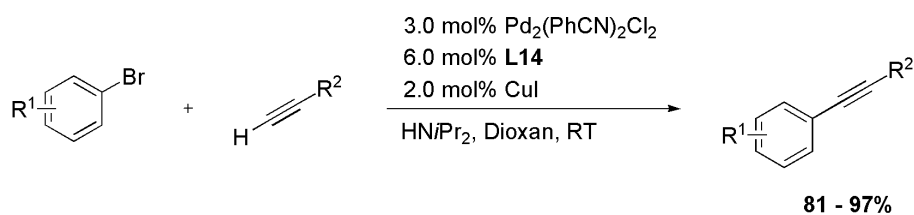
Ausgehend von *p*-Methoxyanisol **30** erfolgt die Anbindung des Fünfrings mit 2-Methylcrotonylchlorid **31** unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen. Das resultierende Keton **32** wird mit einem GRIGNARD-Reagenz oder einer Organolithiumverbindung reduziert und nach saurer Aufarbeitung das Indenderivat **33** erhalten. Die nachfolgende Deprotonierung mit einer starken Base und Abfangen des intermediär gebildeten Indenyl-Carbanions liefert das indenylsubstituierte Phosphin **L30**, welches als lagerstabiles Phosphoniumsalz **L30**·HBF<sub>4</sub> isoliert wird.<sup>[194]</sup>

Ebenso inspiriert durch die breite Anwendbarkeit von  $\text{PtBu}_3$  **L2** in einer Vielzahl von Kreuzkupplungsreaktionen führten SHAUGHNESSY et al. im Jahre 2008 Neopentylphosphine als Liganden in SONOGASHIRA-Reaktionen ein. Durch den vergleichsweise höheren sterischen Anspruch des Neopentylsubstituenten im Vergleich zum Standard-Phosphin **L2** sollte die katalytische Aktivität der resultierenden Palladiumkomplexe nochmals gesteigert werden. Mit einem System bestehend aus  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  und Di-*tert*.-butyl-neopentylphosphin (*DTBNpP*, **L14**), einem kommerziell erhältlichen und keinen Patentansprüchen unterliegenden Phosphin, werden in der Kupfer kokatalysierten SONOGASHIRA-Reaktion zwischen elektronisch variablen Arylbromiden mit Phenylacetylen **2** bei Raumtemperatur sehr gute bis exzellente Ausbeuten erzielt (Schema 2.60).



Schema 2.60 – Aktivität von  $\text{Pd}/\text{L14}$  in SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen mit Phenylacetylen **2**. R = 4-COMe, 2-Me, 4-OMe.

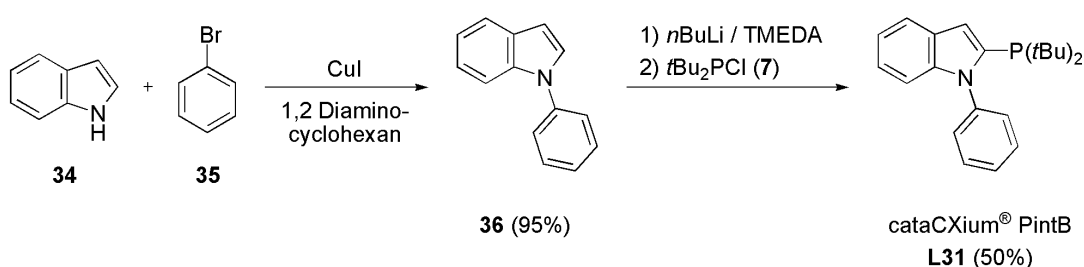
Interessanterweise lässt sich das sterisch moderat belastete 2-Bromtoluol mit  $\text{Pd}/\text{L14}$  in guter Ausbeute umsetzen, wohingegen das sterisch anspruchsvollere 2-Brom-*m*-xylol auch bei erhöhten Reaktionstemperaturen von 80 °C nicht zum gewünschten Produkt reagiert.<sup>[98]</sup> Durch Optimierungsarbeiten konnte das Reaktionsprotokoll auch auf die Kupplung aliphatischer Alkine übertragen werden. Diese im Vergleich zu aromatischen Acetylderivaten anspruchsvolleren Kupplungssubstrate können in Anlehnung an das von FU und BUCHWALD entwickelte Katalysatorsystem (vgl. Schema 2.39) mit Bromaromaten bei Raumtemperatur und einer Beladung von 3 mol%  $\text{Pd}/\text{L14}$  mit Ausbeuten zwischen 81% und 97% gekuppelt werden (siehe Schema 2.61).<sup>[98]</sup>



Schema 2.61 – Aktivität von  $\text{Pd}/\text{L14}$  in SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen mit aliphatischen Alkinen. R<sup>1</sup> = 4-COMe, 2-Me, 4-OMe; R<sup>2</sup> = *n*Bu,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ .

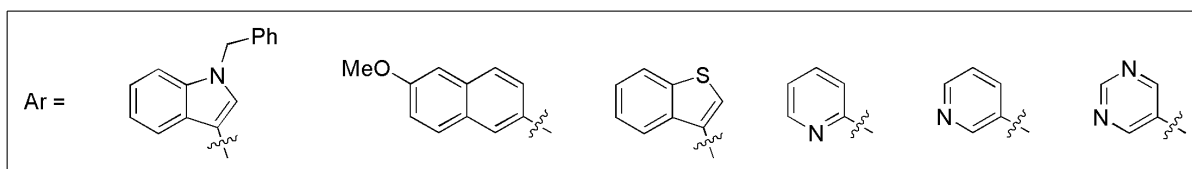
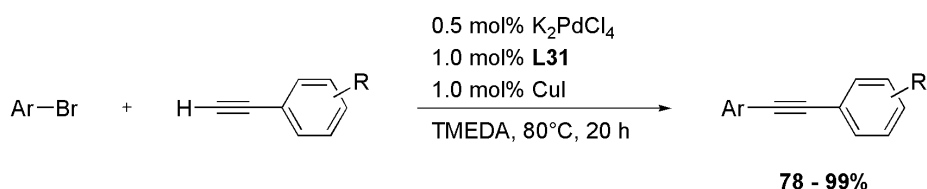


Angespornt durch die hohe katalytische Aktivität, aber der ökonomisch wenig attraktiven Synthese von **L9** entwickelten BELLER und Mitarbeiter die Ligandenfamilie der 2-Phosphino-*N*-arylpyrrole („PAP“-Liganden). Diese zeichnen sich vor allem durch ihre kostengünstige Synthese mit kommerziell verfügbaren Ausgangsmaterialien aus.<sup>[195-197]</sup> Im Zusammenhang mit der SONOGASHIRA-Reaktion ist vor allem der auf einem Indol-Grundkörper basierende Ligand **L31** erwähnenswert.<sup>[198]</sup> Mit Hilfe einer ULLMANN-artigen Kupplung zwischen **34** und **35** wird zunächst das arylierte Indol **36** erhalten. Die nachfolgende selektive Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zum Stickstoffatom liefert ein *ortho*-lithiiertes Intermediat, das mit Chloro-di-*tert*.-butylphosphin **7** zu 2-Di-*tert*.-butylphosphino-1-phenylindol **L31** umgesetzt wird (Schema 2.62).



Schema 2.62 – Synthese von 2-Di-*tert*.-butylphosphino-1-phenylindol **L31**.

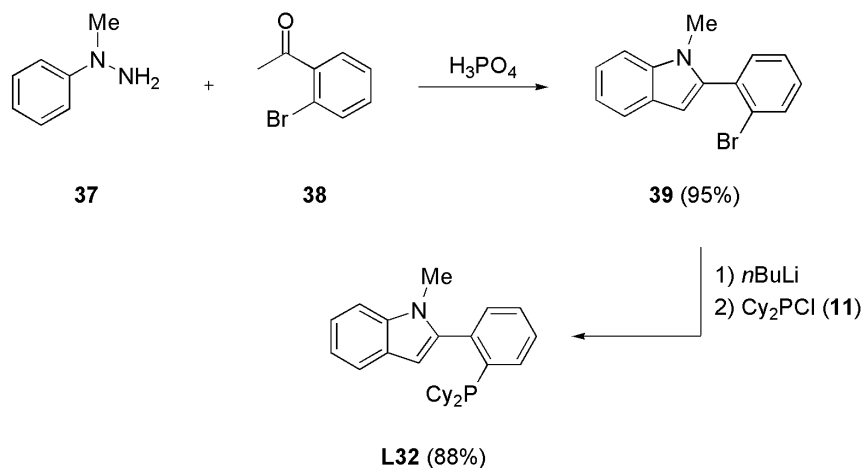
Die Palladium-Komplexe von **L31** erweisen sich als effizienter Katalysator für Alkinylierungsreaktionen, mit dem sich sogar die als besonders herausfordernd geltenden heterocyclischen Bromaromaten in hervorragenden Ausbeuten synthetisieren lassen (siehe Schema 2.63).<sup>[198]</sup>



Schema 2.63 – Kupplung heterocyclischer Substrate mit Pd/**L31**. R = H, 4-F, 4-Me, 4-MeO, 2-MeO.

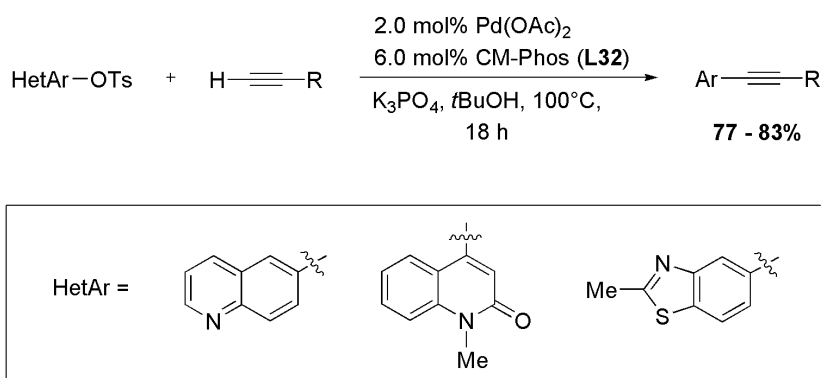
KWONG et al. stellten ebenfalls einen auf einem Indol-Grundgerüst basierenden Liganden vor, dessen Palladium-Komplexe die CASSAR-HECK-Alkinylierung von Aryltosylaten und -mesylaten sowie deren heteroatomarer Analoga katalysieren. Der strukturell zu **L31** verwandte Ligand *CM-Phos* **L32** ist in einer kostengünstigen Synthese darstellbar, die ausgehend von *N*-Methyl-phenylhydrazin **37** und 2-Bromacetophenon **38** in einer klassischen FISCHER-Indolsynthese zunächst das arylierte Indol **39** liefert.

Dieses wird im Anschluss mittels Halogen-Metall-Austausch und nachfolgender Umsetzung der lithiierten Zwischenstufe mit Chlordicyclohexylphosphin **11** zu *N*-Methyl-2-(2'-dicyclohexylphosphino-phenyl)indol **L32** umgesetzt. Die Ausbeute über alle Stufen beträgt rund 84% (Schema 2.64).<sup>[199-200]</sup>



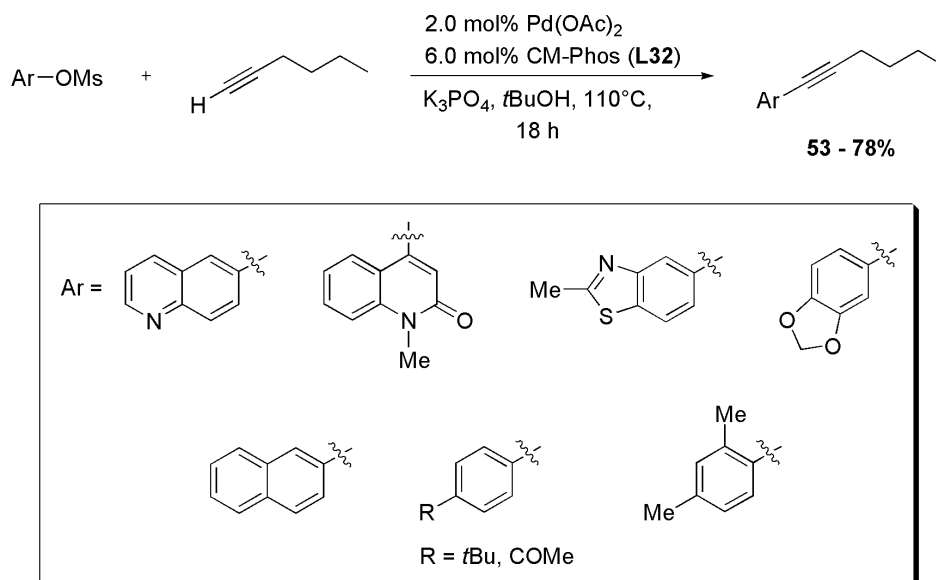
Schema 2.64 – Syntheseroute zur Darstellung von **L32** nach KWONG et al.

Auf phenolischen Strukturen basierende Verbindungen sind insofern interessante Substrate in Kreuzkupplungsreaktionen, da diese oftmals sehr spezielle Substitutionsmuster aufweisen, welche sich in den entsprechenden Halogenaromaten meist nur mit einem erheblichen synthetischen Aufwand realisieren lassen.<sup>[201]</sup> Die Alkinylierung von Aryltosylaten war bereits bis zu einem gewissen Maße mit dem von BUCHWALD entwickelten Liganden **L9** möglich, jedoch gelang es KWONG und Mitarbeitern, ein allgemein anwendbares Reaktionsprotokoll zu entwickeln. Nicht-heterocyclische Aryltosylate werden mit Pd/**L32** in Ausbeuten zwischen 52% und 82% mit aromatischen und aliphatischen Alkinen zu den korrespondierenden Tolanen umgesetzt. Die aus der Reaktion mit heterocyclischen Substraten hervorgehenden Produkte können in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 2.65).<sup>[201]</sup>



Schema 2.65 – SONOGASHIRA-Reaktionen von *N*- und *S*-heterocyclischen Aryltosylaten mit Hilfe von Pd/**L32**. R = *n*C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Ph, cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>

Durch leichte Veränderungen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen ist es mit Pd/**L32** ebenso möglich, die aus atomökonomischer Perspektive attraktiveren Aryl- und Heteroarylmessylate mit aromatischen und aliphatischen Alkinen zu kuppeln. Dies ist beachtenswert, da sich die in der Kreuzkupplungschemie gemeinhin als äußerst reaktionsträge geltenden Arylmessylate zum ersten Mal als Substrate in SONOGASHIRA-Reaktionen einsetzen ließen (Schema 2.66).<sup>[201]</sup>



Schema 2.66 – SONOGASHIRA-Reaktionen mit Pd/**L32** zwischen Arylmessylaten und einem aliphatischen Alkin.

Die in diesem Kapitel skizzierten Entwicklungen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit von Palladium-Phosphin-Katalysatoren sind das Resultat der Bemühungen zahlreicher Arbeitsgruppen, die SONOGASHIRA-Reaktion als synthetische Alternative jenseits des gängigen Labormaßstabs zu etablieren. Die erzielten Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die sterischen Eigenschaften von Phosphin-Liganden sowie der Elektronenreichtum der entsprechenden Palladium-Phosphin-Komplexe wesentliche Eigenschaften darstellen, die über den erfolgreichen Ausgang einer Kupplungsreaktion entscheiden. Die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme beruht dabei vor allem auf den in den Kapitel 2.3.2 - 2.3.4 vorgestellten Untersuchungen zu den einzelnen Teilreaktionen des allgemein akzeptierten Mechanismus für Kreuzkupplungsreaktionen.

Die zum Erreichen akzeptabler Umsätze notwendigen Katalysatorbeladungen konnten sowohl bei der Kupplung von Bromaromaten als auch der reaktionsträgeren Chloraromaten kontinuierlich gesenkt werden. Selbst die als besonders herausfordernd geltenden heterocyclischen Substrate lassen sich mittlerweile mit tolerablen Katalysatorbeladungen in guten Ausbeuten umsetzen, was die Wahrscheinlichkeit einer künftigen Nutzung im technischen Maßstab erhöht. Wie in diesem Kapitel aufgezeigt wurde die wissenschaftliche Welt in der letzten Dekade mit einer wahren Flut unterschiedlichster, phosphorbasierter Katalysatorsysteme regelrecht überschwemmt. Doch trotz der beachtlichen

---

Erfolge blieb der entscheidende Durchbruch im Hinblick auf die Chlorarenaktivierung jedoch bislang aus. Es steht zu vermuten, dass die Umsetzung der wirtschaftlich attraktiven Chloraromaten nicht alleinig durch entsprechend aktive Liganden, sondern erst durch zusätzliche Modifikationen an den katalytischen Randbedingungen wie beispielsweise der Verwendung von Additiven ermöglicht wird.

---

### 3. Aufgabenstellung

---

Elektronische Substituenteneinflüsse und deren Auswirkungen auf die jeweils untersuchte Kreuzkupplungsreaktion sind bereits im Zuge der Entwicklung hochaktiver Katalysatorsysteme experimentell untersucht worden. Der Einfluss des Raumbedarfs von Substituenten in unmittelbarer Nähe der reagierenden Zentren wird in der gegenwärtig verfügbaren chemischen Literatur weitaus weniger diskutiert. Darüber hinaus existieren nur wenige global ansetzende Studien, in denen das Zusammenspiel von elektronischen und sterischen Substituenteneffekten auf den Verlauf der gesamten Reaktion systematisch untersucht wird.

Um dieses substantielle Erkenntnisdefizit auszuräumen, setzt sich die vorliegende Doktorarbeit das Ziel, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zwischen den Substitutionsmustern der einzelnen Komponenten und der Aktivität phosphinbasierter Katalysatorsysteme in SONOGASHIRA-Reaktionen aufzuzeigen. Da sich sterische und elektronische Eigenschaften der einzelnen Kupplungskomponenten unterschiedlich stark auf die einzelnen Teilreaktionen im Katalysezyklus auswirken, sollen diejenigen Faktoren bestimmt werden, welche den Ausgang von SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen maßgeblich beeinflussen. Aus der Vielzahl der zu aktiven Palladiumkatalysatoren führenden Liganden wird eine aus möglichst wenig Phosphinen bestehende Ligandenbibliothek erstellt. Der sterische und elektronische Einfluss von Substituenten am Phosphin-Liganden sowie an den Substraten der Kreuzkupplungsreaktion wird mit Hilfe von Hochdurchsatz-Techniken bestimmt. Sterische und elektronische Substituenteneffekte der Substrate werden voneinander getrennt erfasst und der jeweilige Einfluss auf die gesamte Reaktion bestimmt. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse werden optimale Substrat-Katalysator-Kombinationen für SONOGASHIRA-Reaktionen abgeleitet und konkrete Syntheseprotokolle erstellt, welche effektive Substratumwandlungen ermöglichen. Die auf diese Weise entwickelten Synthesevorschriften werden durch Isolierung der Kupplungsprodukte im Labormaßstab auf präparativem Wege verifiziert. Abbildung 3.1 fasst die Aufgabenstellung zusammen.

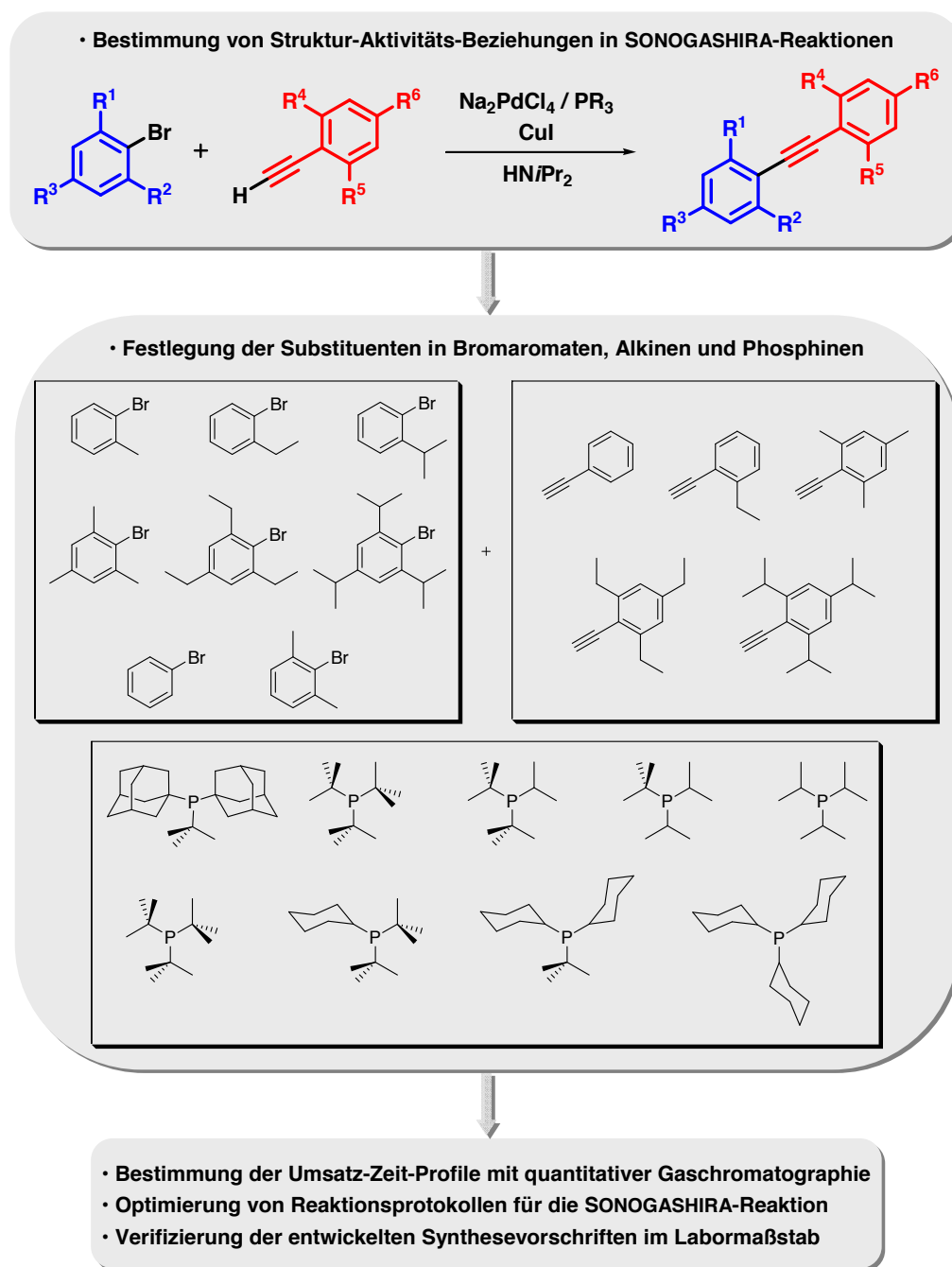


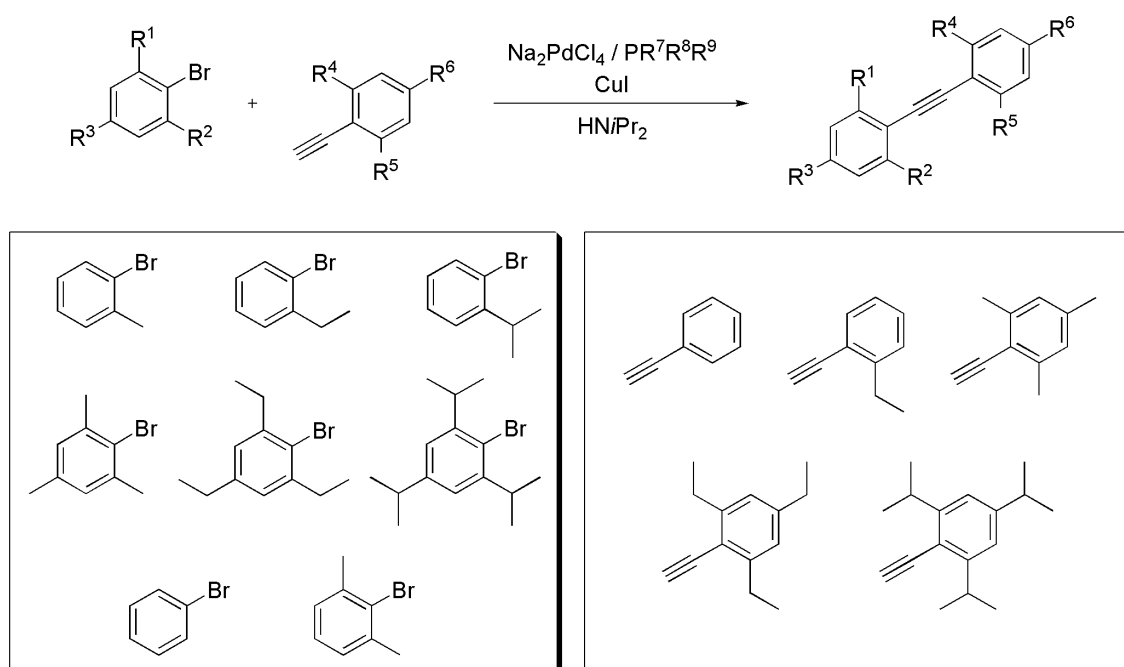
Abbildung 3.1 – Ableitung von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen in SONOGASHIRA-Reaktionen durch systematische Variation der Substitutionsmuster an Substraten und Phosphin-Liganden mit Hilfe hochdurchsatzbasierter Katalysatorscreenings. Es werden alle möglichen Kombinationen aus acht Bromaromaten und fünf Alkinen untersucht. Dies führt zu insgesamt 360 zu untersuchenden Reaktionen.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1. Auswahl geeigneter Substituenten in Bromaromaten, Alkinen und Phosphinen

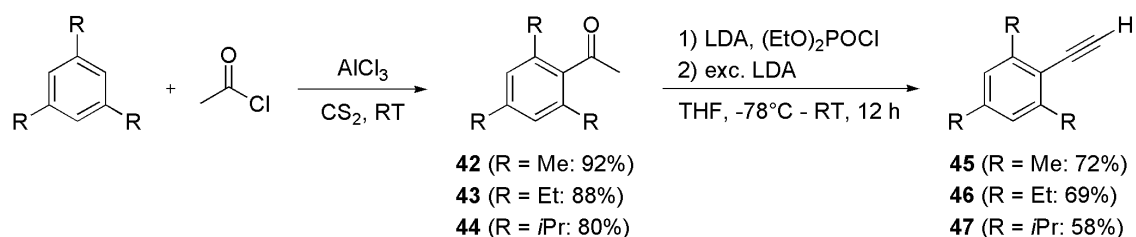
Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben sind die Auswirkungen des Raumbedarfs von Substituenten in unmittelbarer Nähe der reagierenden Zentren auf den Gesamtverlauf der Katalyse wenig erforscht. Die in der Katalysatorforschung in diesem Kontext häufig getesteten Substrate beschränken sich meist auf *ortho*-substituierte Verbindungen mit vergleichsweise kleinen Gruppen. Zur Behebung dieses Defizits werden daher SONOGASHIRA-Reaktionen mit stereoelektronisch systematisch veränderten Komponenten durchgeführt.

Die Variation der stereoelektronischen Eigenschaften in Bromaromaten erfolgt dabei durch die schrittweise Anbindung von zunehmend sperrigen *ortho*-ständigen Alkylresten. Sterische und elektronische Effekte dieser Substituenten lassen sich innerhalb einer Screening-Reihe entkoppelt erfassen, wenn der Raumbedarf in unmittelbarer Nähe des Substitutionszentrums bei einer gleichzeitig veränderten elektronischen Situation konstant bleibt. Dies lässt sich in der Substrat-Reihe der Bromaromaten am einfachsten durch Vergleich der Reaktionsprofile von 2-Brom-*m*-xylol und Brommesitylen erreichen. Am aromatischen Alkin werden die Auswirkungen unterschiedlicher Substituenten in analoger Weise untersucht und der sterische Anspruch in unmittelbarer Nähe zur Dreifachbindung sukzessive erhöht (vgl. Schema 4.1).



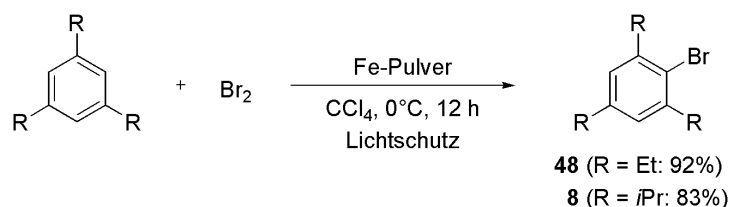
Schema 4.1 – Initiale Festlegung der Substituenten zur Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Die Synthese von 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** erfolgte in einer zweistufigen Reaktionssequenz über das entsprechende TMS-geschützte Acetylderivat **40** mit nachfolgender Entschützung (siehe Kapitel 4.3.3.2). Die in den Screening-Reaktionen eingesetzten zweifach *ortho*-alkylierten Alkine **45** - **47** wurden entsprechend einer allgemeinen Arbeitsvorschrift nach NEGISHI et al. über eine zweistufige Synthese hergestellt. Die aus FRIEDEL-CRAFTS Acylierungsreaktionen mit Acetylchlorid erhaltenen Ketone **42** - **44** werden mit LDA deprotoniert und mit Diethylchlorphosphat zu den korrespondierenden Enol-Phosphaten umgesetzt. Die nachfolgende Eliminierung mit einem Überschuss an LDA liefert die Alkine **45** - **47** in akzeptablen Ausbeuten (Schema 4.2).<sup>[202]</sup>



Schema 4.2 – Synthese sterisch variabler Alkine nach NEGISHI et al. (R = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup>, vgl. Schema 4.1).

Das kommerziell nicht erhältliche 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol **48** sowie 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol **8** wurden nach den von FUSON und WHITESIDES publizierten Vorschriften hergestellt (Schema 4.3).<sup>[203-204]</sup>



Schema 4.3 – Synthese der 1,3,5-substituierten Bromaromaten **8** und **48**. (R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup>, vgl. Schema 4.1).

Mit den in Schema 4.1 dargestellten Screening-Reihen werden zahlreiche Substratkombinationen erzeugt. Die Wahl der Substituenten am Phosphordonor R<sup>7</sup> - R<sup>9</sup> unterliegt dabei einigen Einschränkungen. Diese sollen einerseits eng miteinander verwandt sein und sich systematisch in ihrem Raumbedarf unterscheiden. Aus praktischen Gründen sollen andererseits vergleichsweise einfach aufgebaute und idealerweise kommerziell gut verfügbare Phosphin-Liganden verwendet werden. Da im Rahmen der vorliegenden Dissertation zwei unterschiedliche Ligandensätze zur Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen verwendet werden, erfolgt deren Vorstellung im hierfür relevanten Kapitel. Durch diese systematischen Modifikationen der stereoelektronischen Eigenschaften von Substituenten sowohl an Kupplungskomponenten als auch Phosphin-Liganden soll die Fragestellung hinsichtlich der ausgeübten Effekte auf die gesamte Kupplungsreaktion geklärt werden. Mit Hilfe



---

dieser global ansetzenden Strategie wird aufgrund der Vielzahl an untersuchten Reaktionen eine breite Datenbasis geschaffen, welche die Ableitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ermöglichen.

## 4.2. Festlegung der Screening-Methode: Das Multisubstrat als Hochdurchsatz-Technik

Ein Ansatz zur Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ist die Erfassung sämtlicher, von unterschiedlichen strukturellen und elektronischen Einflüssen ausgehenden Substituenteneffekten auf den Reaktionsverlauf. Diese Strategie erfordert jedoch eine hohe Anzahl experimenteller Daten, welche unter möglichst vielen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen erfasst werden müssen. Übertragen auf die zu beantwortenden Fragestellungen müssen also eine Vielzahl substituierter Bromaromaten mit substituierten Alkinen und variablen Palladium-Phosphin-Komplexen getestet werden. Eine sukzessive Durchführung vieler Einzelreaktionen nebst Auswertung der Reaktionsdaten bedeutet folglich einen hohen Arbeitsaufwand, der sich unmittelbar aus der zeit- und kostenaufwändigen sequentiellen Reaktionsführung ergibt. Die Gesamtanzahl an durchzuführenden Experimenten ist das Produkt aus der Anzahl aller möglichen Substratkombinationen und der Zahl der zu bestimmenden Parameter, was eine neue Reihe an Experimenten für jeden zusätzlich zu bestimmenden Parameter zur Konsequenz hat (vgl. Gleichung 9).

$$N_{\text{Experimente}} = [N_{\text{Substratkombinationen}}] \times [N_{\text{Parameter}}] = \begin{bmatrix} P_{1,1} & P_{2,1} & P_{3,1} & \cdots & P_{n,1} \\ P_{1,2} & & & & \\ P_{1,3} & & & & \\ \vdots & & & & \vdots \\ P_{1,n} & & \cdots & & P_{n,n} \end{bmatrix}$$

Gleichung 9 – Anzahl der durchzuführenden Experimente als Funktion der möglichen Substratkombinationen und der zu untersuchenden Parameter.

Durch die zunehmenden Automationsprozesse in Laboratorien werden diese sequentiellen Ansätze in ihrer Durchführung zwar vereinfacht, jedoch bleibt ein zentrales Problem bei dieser Screenführung bestehen: Die Ergebnisse weisen nur dann eine hinreichende Genauigkeit auf, wenn sich die Bedingungen der einzelnen Reaktionen nicht unterscheiden. Kleine Unterschiede in den Umgebungsparametern können jedoch zu verfälschten Ergebnissen führen und sind bei sequentiell basierten Ansätzen folglich niemals auszuschließen.

Die Forderung nach konstanten Reaktionsbedingungen für alle Reaktionskomponenten kann auf elegante Art und Weise durch simultan durchgeführte, parallel ablaufende Screening-Reaktionen erfüllt werden. Bei dem erstmalig von KAGAN et al. eingeführten Konzept des „*One-Pot Multisubstrat-Screens*“ werden mit einem Katalysatorkomplex mehrere Reaktionen gleichzeitig durchgeführt.<sup>[205-206]</sup>

Durch die simultane Reaktion einer Komponentenreihe  $A_{1...n}$  mit einem Substrat  $B_1$  werden alle möglichen Substrat-Kombinationen in einem Reaktionsgefäß realisiert. Wenn eine quantitative Bestimmung der interessierenden organischen Komponenten analytisch möglich ist, kann mit der

---

Methode des parallelen Screenings eine enorme Zeitersparnis in Bezug auf Erhebung und Verarbeitung analytischer Daten erreicht werden.

Allerdings gilt es auch gewisse Anforderungen einzuhalten, um mit der Methode des parallelen Screenings eine zuverlässige Methode zur Bestimmung präziser und vergleichbarer Datensätze anzuwenden. Dies betrifft in erster Linie die Minimierung einer möglichen Nebenproduktbildung sowie die Vereinbarkeit zwischen den Messdaten des Einzel- und des Parallel-Screenings. Glücklicherweise ist die Bildung unerwünschter Produkte in SONOGASHIRA-Reaktionen als eher unproblematisch anzusehen, da das im Zuge der Katalysatoraktivierung gebildete Homodimerisierungsprodukt Diphenylbutadiin nur in vernachlässigbaren Mengen auftritt.<sup>[116-117]</sup> Durch die Arbeiten von AN DER HEIDEN konnte überdies belegt werden, dass die Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten des Einzel- und Parallel-Screenings eine gute Übereinstimmung aufweisen und sich diese Vorgehensweise für die Evaluierung geeigneter Substrat-Phosphin-Kombinationen einsetzen lässt.<sup>[117]</sup>

Darüber hinaus verringert diese Strategie die Zahl an zufälligen Fehlern signifikant, da sich alle Substrate einer Messreihe ausnahmslos unter den exakt identischen Reaktionsbedingungen befinden. Bereits die Arbeiten von AN DER HEIDEN haben gezeigt, dass sich diese Methodik auch auf die präzise Erfassung von kinetischen Daten in SONOGASHIRA- und SUZUKI-Reaktionen übertragen lässt, mit denen sich grundlegende mechanistische Fragen beantworten lassen.<sup>[115]</sup>

Im Kontext der zugrundeliegenden Fragestellung werden mehrere Bromaromaten simultan mit einem Alkin und einem Palladium-Phosphin-Komplex in einem Reaktionsgefäß zur Reaktion gebracht und die Umsatz-Zeit-Profile der einzelnen Katalysatorkomplexe bestimmt. Zur präzisen Erfassung des Umsatzes musste eine instrumentell-analytische Methode eingesetzt werden, welche in höchstem Maße reproduzierbare Ergebnisse liefert. Die Methode sollte die Erfassung aller im Verlauf der Reaktion gebildeten Produkte und Nebenprodukte nebst deren quantitativen Bestimmung ermöglichen, was hinsichtlich der Anzahl an Komponenten eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe darstellt. Als Methode der Wahl erweist sich hier die quantitative Gaschromatographie, da sich alle relevanten Komponenten in der Analysenprobe problemlos verdampfen lassen und bei einer durchschnittlichen Anzahl an theoretischen Trennstufen von  $N_{\text{theo}} > 30000$  einer Standard-GC Säule eine adäquate Trennleistung für dieses analytische Problem gegeben ist.<sup>[207]</sup>

Insbesondere eine Quantifizierung der interessierenden Komponenten mit Hilfe der Methode des internen Standards sollte zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse in den Katalysatorscreenings sicherstellen, da sich bei dieser Vorgehensweise zufällige Fehler weitestgehend ausschalten lassen. Als besonders herausfordernd gestaltete sich hierbei die Bewältigung des mitunter recht hohen Probenaufkommens, so dass die entsprechende gaschromatographische Methode die Ergebnisse hinsichtlich der benötigten Messzeit möglichst effektiv liefern sollte. Die Trennung der einzelnen Komponenten

erweist sich aufgrund ähnlicher chemisch-physikalischen Eigenschaften der einzelnen Bromaromaten und der gebildeten Reaktionsprodukte als keinesfalls trivial und konnte schließlich durch die umfassende Optimierung von gaschromatographischen Parametern wie Trägergasfluss, Temperaturprogrammen sowie Injektionsgeschwindigkeit erreicht werden. In diesem entwickelten Analyseverfahren wird unter einfachen Laborbedingungen eine exakte Quantifizierung der gebildeten Reaktionsprodukte in Multikomponentengemischen ermöglicht.

Um Aussagen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Katalysatoraktivität und der Natur des Substrats treffen zu können, ist es notwendig, die erhaltenen Reaktionsprofile sinnvoll auszuwerten. Für eine quantitative Interpretation der erhaltenen Umsatz-Zeit Kurven ist eine sorgfältige Verarbeitung der experimentellen Daten von entscheidender Bedeutung, da aus diesen Kenngrößen erzeugt werden, welche die ermittelten Ergebnisse anschaulich darstellen sollen. Die Leitgedanken zur Vorgehensweise in der Erzeugung und Auswertung der analytischen Daten und die in dieser Arbeit anfänglich vorgenommenen linearen Auswertungen der Reaktionsprofile werden nachfolgend näher erläutert.

Im Kontext der parallelen Screeningführung können bei der Erfassung von Umsatz-Zeit Profilen zwei Phänomene auftreten. Zum einen sinkt die Produktbildungsgeschwindigkeit, sobald der Anteil der Produktbildung die Menge des restlich vorhandenen Edukts überschreitet (vgl. Kasten A in Abbildung 4.1).

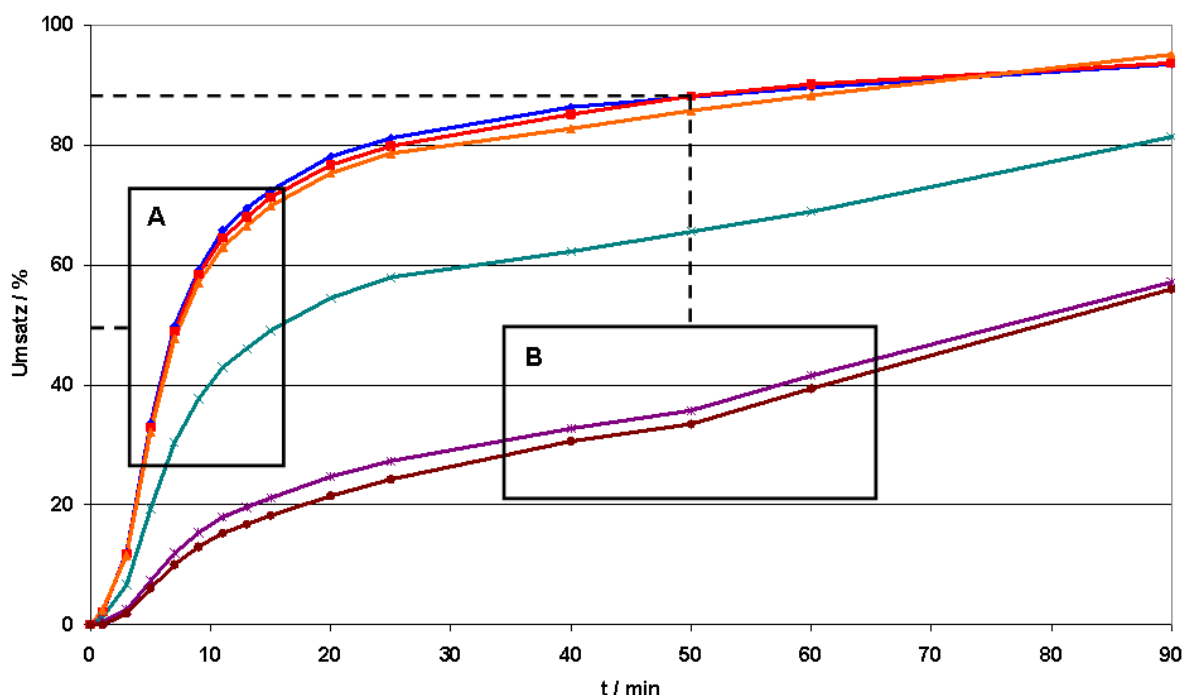


Abbildung 4.1 – Umsatz-Zeit-Diagramme und mögliche auftretende Änderungen in den Kurvenverläufen der Produktbildung. Die Daten stammen aus Multisubstrat-Screening-Reaktionen zwischen 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** und sechs Bromaromaten.

Eine weitere augenscheinliche Änderung im Katalyseverhalten tritt ein, wenn die reaktivsten Substrate bereits annähernd quantitativ zum Produkt umgesetzt sind. Ab dem Zeitpunkt beginnender Verarmung an reaktiveren Komponenten beobachtet man für reaktionsträgere Substrate eine Beschleunigung der Katalysegeschwindigkeit (vgl. Kasten **B** in Abbildung 4.1). Dies ist auf die für die unreaktiveren Komponenten vergleichsweise nun höhere Katalysatorkonzentration zurückzuführen, was sich auch unmittelbar in den Produktbildungsgeschwindigkeiten widerspiegelt. Aus den genannten Gründen muss daher der lineare Bereich, der für die Bestimmung der Produktbildungsgeschwindigkeiten verwendet wird, klar von den Bereichen nichtlinearen Verhaltens abgegrenzt werden. Diese Trennung erfolgt durch Festlegung von Anforderungen, denen ein betrachteter Datenbereich genügen muss. Als Voraussetzung für lineares Verhalten im Kontext des Parallelscreenings gilt, dass sämtliche Substrate noch vorhanden müssen und ein lineares Verhalten über mindestens drei Messpunkte bei einem Bestimmtheitsmaß  $R^2 > 0.98$  zu beobachten ist. Als Methode der Wahl bietet sich hier konsequenterweise ein Vergleich der Anfangsgeschwindigkeiten an, da bei dieser Methode die geforderten Akzeptanzkriterien erfüllt werden. Zur Beurteilung der Aktivität von Katalysatoren wird zum einen die von einem Katalysatorkomplex pro Zeiteinheit gebildete Menge eines Produktes (Produktbildungsgeschwindigkeit  $r_{ArX}$ ) bestimmt (Gleichung 10).

$$r_{ArX} = m \cdot \frac{c_{ArX}}{c_{Katalysator} \cdot 1000} \cdot 60 \quad [h^{-1}]$$

Gleichung 10 – Bestimmung der Produktbildungsgeschwindigkeit  $r_{ArX}$  aus den Steigungen der Anfangsgeschwindigkeiten im Umsatz-Zeit-Diagramm. Der Anschaulichkeit halber wurden die Werte für  $r_{ArX}$  durch  $10^3$  dividiert.

Zum Vergleich der Katalysatoren innerhalb einer Screening-Serie wird die Summenreaktivität  $SR_i$  der Palladium-Phosphin-Komplexe als dimensionslose Kenngröße herangezogen (Gleichung 11).

$$SR_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \frac{r_{ArX}(PR_3)}{r_{ArX}(PtBu_3)}$$

Gleichung 11 – Bestimmung der Summenreaktivität als Aktivitätsvergleichsgröße.

Letztere Kenngröße ermöglicht den Vergleich von Aktivitäten verschiedener Katalysatorkomplexe und wird durch Normierung der jeweiligen Produktbildungsraten auf die mit  $PtBu_3$  erreichten einzelnen Bildungsgeschwindigkeiten berechnet. Die Kenngrößen  $r_{ArX}$  und  $SR_i$  bringen - trotz ihrer Aussagekraft - dennoch eine relevante Einschränkung mit: Da die Produktbildungsgeschwindigkeiten von der Anzahl der Substrate im Reaktionstopf abhängen, lassen sich Werte aus Multisubstrat-Screens mit einer ungleichen Anzahl an Komponenten nicht miteinander vergleichen. Ein solcher Vergleich wäre

---

aufgrund der daraus resultierenden unterschiedlichen Substrat-Katalysator-Verhältnisse unzulässig und darf in die Interpretation von Reaktionsdaten folglich nicht einbezogen werden.

Eine weitere Kennzahl stellt die dimensionslose Differenzierung  $D_i$  dar, die das Verhältnis der Produktbildungsgeschwindigkeiten des reaktivsten mit dem unreaktivsten Substrat beschreibt und Aussagen hinsichtlich der Substratspezifität des Katalysatorsystems liefert.

$$D_i = \frac{r_{\text{ArX}}(\text{max})}{r_{\text{ArX}}(\text{min})}$$

Gleichung 12 – Zur Definition der Differenzierung  $D_i$ .

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Parallelreaktionen werden nachfolgend als Multisubstrat-Screen bezeichnet und mit MS-[n]×[1] abgekürzt. Diese Notierung soll andeuten, dass in einer Screening-Reaktion  $n$  Halogenaromaten mit *einem* Alkin simultan zu  $n$  möglichen Kupplungsprodukten umgesetzt werden. Ein den auferlegten Kriterien genügender Katalysator sollte eine hohe Aktivität aufweisen sowie eine ganze Bandbreite sterisch variabler Substrate umsetzen können. Auf die vorgestellten Kenngrößen übertragen resultiert aus dieser Forderung, dass neben den Produktbildungsgeschwindigkeiten die Summenreaktivitäten  $SR_i$  möglichst hohe und die Differenzierungen  $D_i$  möglichst kleine Werte annehmen sollten.

### 4.3. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in der SONOGASHIRA-Reaktion

#### 4.3.1. Initiale Experimente mit stereoelektronisch variablen Katalysatoren

Basierend auf den von PLENIO und AN DER HEIDEN ermittelten Zusammenhängen zwischen der Produktbildungsgeschwindigkeit und der Kombination sterischer Faktoren sowohl auf Seiten der Halogenaromaten als auch Phosphin-Liganden soll einführend die Frage geklärt werden, ob sich eine solche Abhängigkeit zwischen der Aktivität systematisch variierten Katalysatorkomplexe und dem sterischen Anspruch *aller an der Reaktion beteiligten Kupplungskomponenten* formulieren lässt.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden daher fünf sich in ihrem Raumerfüllungsgrad unterscheidende Phosphin-Liganden ( $\text{Ad}_2\text{PtBu}$  **L17**,  $\text{PtBu}_3$  **L2**,  $t\text{Bu}_2\text{PiPr}$  **L33**,  $t\text{BuPiPr}_2$  **L34** und  $\text{PiPr}_3$  **L35**) ausgewählt, die sich mit Ausnahme von **L17** formal von **L2** durch schrittweise Substitution einer *tert.*-Butyl-Gruppe durch einen Isopropylrest ableiten. Im Zuge dieses sukzessiven Ersetzens werden ausgehend von **L2** die Kegelwinkel stetig reduziert. Durch den auf diese Weise relativ weit gefassten Kegelwinkel-Bereich zwischen  $160^\circ$  und  $190^\circ$  sollten etwaige Auswirkungen der stereoelektronischen Reaktionsparameter auf die Produktbildungsgeschwindigkeit experimentell zugänglich sein (siehe Abbildung 4.2).

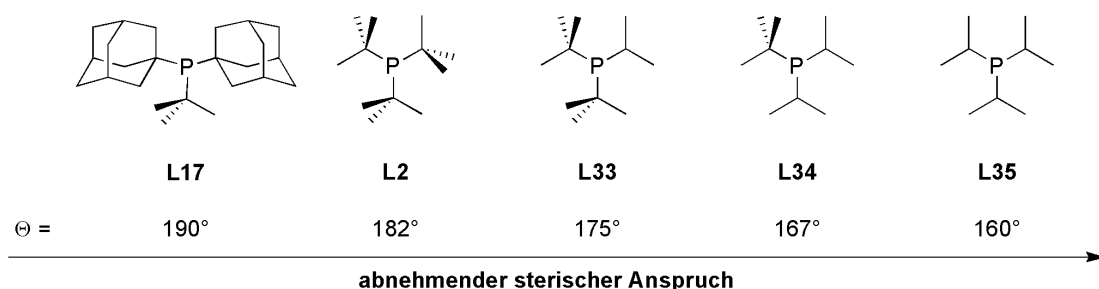
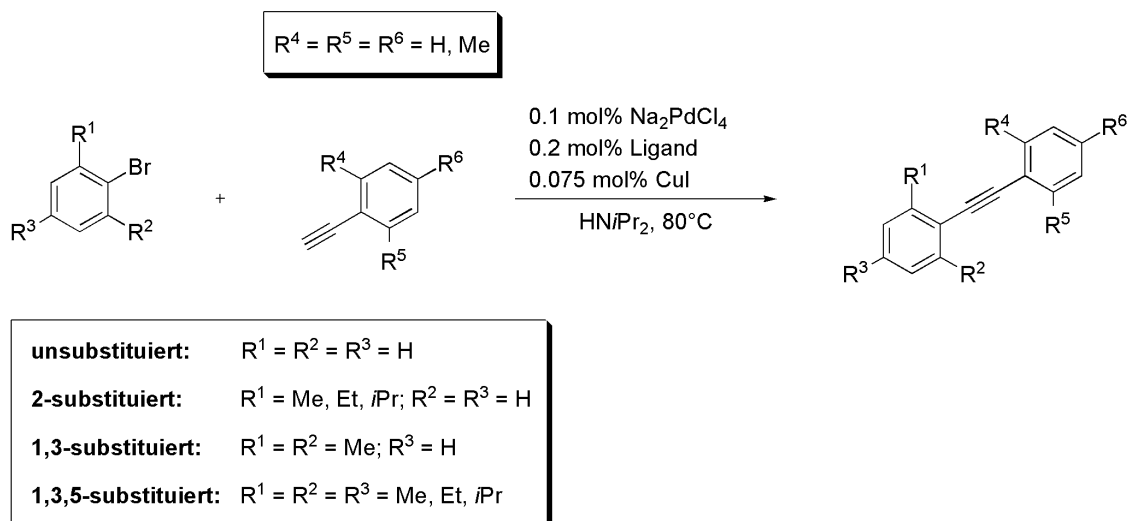


Abbildung 4.2 – Ligandenauswahl von stereoelektronisch systematisch variierten Phosphin-Liganden.

Die Katalysatorkomponenten werden in den Screening-Reaktionen als vorgefertigte Katalysatorverreibungen eingesetzt („*ready-made catalyst*“). Diese Vorgehensweise wurde erstmalig von KÖLLHOFER und PLENIO in Optimierungsstudien für SONOGASHIRA-Reaktionen mit Bromaromaten beschrieben. Bedingt durch die hohen Katalysatoraktivitäten und den damit verbundenen äußerst niedrigen Beladungen lassen sich die Katalysatorkomponenten im Submilligramm-Maßstab naturgemäß einzeln nur schwer mit ausreichender Genauigkeit einwiegen. Eine elegante Lösung für den Umgang mit geringsten Katalysatorbeladungen ist der Einsatz vorgefertigter fester Katalysatormischungen, welche die Entnahme von wägbaren Mengen ermöglichen und in denen die jeweiligen Komponenten homogen verteilt sind. Die einzelnen Bestandteile der Katalysatoren werden dabei in einer festen, inerten Matrix dispergiert und innig miteinander verrieben. Die Phosphin-Liganden selbst

werden in Form ihrer oxidationsstabilen Phosphoniumsalze eingesetzt, welche unter den gegebenen basischen Reaktionsbedingungen quantitativ deprotoniert werden. Da alle Reaktionen in Diisopropylamin als Lösemittel und Base durchgeführt wurden, bietet sich als Matrix das während der Kupplungsreaktion ohnehin gebildete Koppelprodukt Diisopropylammoniumbromid,  $\text{HNiPr}_2\cdot\text{HBr}$ , an. Die Katalysatorverreibungen besitzen den Vorteil, dass sich dieser „*ready-made catalyst*“ bequem an Luft handhaben lässt ohne einen Aktivitätsverlust zu erleiden, wenngleich eine Lagerung unter Schutzgasatmosphäre über einen längeren Zeitraum notwendig ist.<sup>[148]</sup>

Mit den in Abbildung 4.2 dargestellten Liganden wurden aus den entsprechenden Katalysatorverreibungen die aktiven Palladium-Phosphin-Komplexe in situ generiert und in zunächst orientierenden Experimenten deren Leistungsfähigkeit in parallel geführten Kupplungsreaktionen zwischen den in Schema 4.4 festgelegten Bromaromaten und Phenylacetylen **2** sowie 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** als sterisch vergleichsweise anspruchsvollerem Alkin erfasst.



Schema 4.4 – Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen.

Für das unsubstituierte Phenylacetylen **2** stellt man fest, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch Einführung von Alkylsubstituenten in *ortho*-Position zur Abgangsgruppe generell verlangsamt wird, wie der Vergleich der Produktbildungsgeschwindigkeit des unsubstituierten Halogenaromaten ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ ) mit denen der einfach und mehrfach *ortho*-alkylierten Bromaromaten zeigt. Die sterisch anspruchsvollsten Liganden in dieser Serie,  $\text{Ad}_2\text{PtBu}$  **L17** und  $\text{PtBu}_3$  **L2**, sind den anderen Phosphinen in ihrer Leistungsfähigkeit deutlich überlegen (siehe Abbildung 4.3).



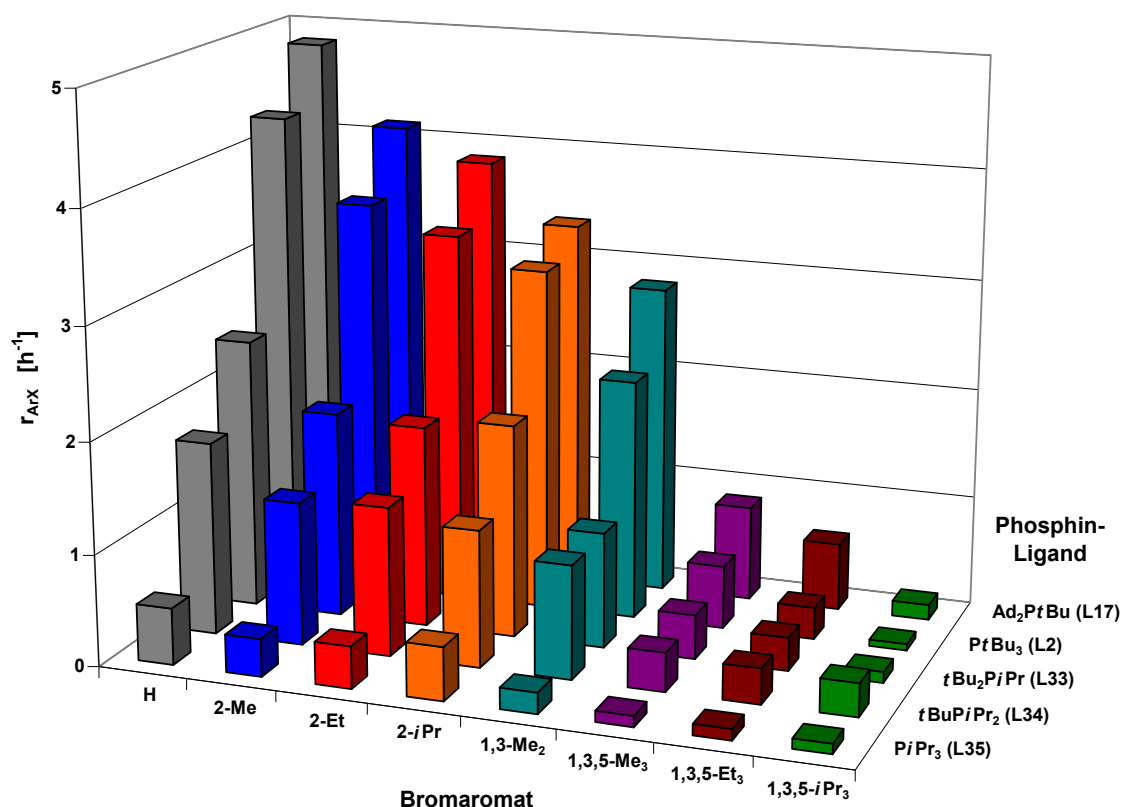


Abbildung 4.3 – Vergleich der MS-8×1-Screens mit Phenylacetylen **2** und den Pd-Komplexen von **L17**, **L2**, **L33**, **L34** und **L35**.

Wie Abbildung 4.3 zu entnehmen, führt eine zunehmende Anzahl von Substituenten in unmittelbarer Umgebung des Substitutionszentrums bei allen Palladium-Phosphin-Komplexen zu einer Verringerung der Produktbildungsgeschwindigkeit, wie der Vergleich zwischen den ein- und mehrfach substituierten Bromaromaten zeigt. Am schnellsten werden die 2-substituierten Bromaromaten umgesetzt, wohingegen 1,3-di- und 1,3,5-trisubstituierte Arylbromide deutlich langsamer zu den Kupplungsprodukten reagieren (vgl. Tabelle 4.1).

	H	2-Me	2-Et	2-iPr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6-iPr <sub>3</sub>
Ad <sub>2</sub> PtBu <b>L17</b>	4.84	4.12	3.85	3.71	2.43	0.86	0.61	0.14
PtBu <sub>3</sub> <b>L2</b>	4.30	3.57	3.35	3.28	2.00	0.57	0.29	0.06
tBu <sub>2</sub> PiPr <b>L33</b>	2.44	1.86	1.82	1.92	1.04	0.40	0.30	0.10
tBuPiPr <sub>2</sub> <b>L34</b>	1.74	1.29	1.34	1.52	0.72	0.35	0.32	0.30
PiPr <sub>3</sub> <b>L35</b>	0.51	0.34	0.38	0.48	0.19	0.10	0.10	0.09

Tabelle 4.1 – Vergleich der Produktbildungsgeschwindigkeiten [h<sup>-1</sup>] für die SONOGASHIRA-Reaktion zwischen Phenylacetylen **2**, acht Bromaromaten und fünf Katalysatorkomplexen.

---

Hierbei scheint neben der sterischen auch die elektronische Situation am Bromaromaten eine wichtige Rolle im Reaktionsverlauf zu spielen, wie der Vergleich der Produktbildungsgeschwindigkeiten zwischen Phenylacetylen **2** und 2-Brom-*m*-xylol sowie Brommesitylen zeigt. Die Einführung von zunehmend sperrigeren Substituenten führt bei den Reaktionen der 2-substituierten Halogenaromaten mit den voluminöseren Pd/**L17**- und Pd/**L2**-Komplexen zu einer deutlich messbaren Verringerung in der Produktbildungsgeschwindigkeit, jedoch lässt sich bei Phosphinen mittlerer Größe wie beispielsweise *t*Bu<sub>2</sub>PiPr **L33** nahezu keinerlei Aktivitätsverlust feststellen. Bei den kleinsten Phosphinen **L34** und **L35** lässt sich interessanterweise sogar eine leichte Aktivitätssteigerung beobachten, obwohl Pd/**L35** von allen Komplexen die geringste katalytische Leistungsfähigkeit aufweist. Große Phosphine wie **L17** und **L2** reagieren vergleichsweise empfindlich auf sterische Veränderungen in unmittelbarer Nähe des Reaktionszentrums. Solche Änderungen wirken sich bei Pd/**L33**, Pd/**L34** oder Pd/**L35** weitaus weniger drastisch auf die Produktbildungsgeschwindigkeit aus.

Der Vergleich der Produktbildungsgeschwindigkeiten innerhalb der Phosphin-Serie führt zu einer Aktivitätsabfolge, welche positiv mit dem Raumerfüllungsgrad des Phosphins korreliert. Ein anwachsender sterischer Anspruch am Phosphordonor begünstigt im Falle des unsubstituierten Phenylacetylen **2** offensichtlich den Reaktionsverlauf, wie durch die hohen Produktbildungsgeschwindigkeiten mit Pd/**L17** und Pd/**L2** belegt wird. Die Palladium-Komplexe der großen Phosphine **L17** und **L2** sind hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit miteinander vergleichbar, wenngleich im Falle von Pd/**L17** eine leicht höhere Aktivität auszumachen ist. Die mittelgroßen und kleinen Phosphine in dieser Liganden-Serie hingegen unterliegen im Gegensatz zu **L17** weitaus größeren Aktivitätsverlusten. Mit Pd/**L33** verlaufen die Kupplungsreaktionen nur halb so schnell, mit Pd/**L34** im Schnitt sogar um 65% langsamer als die Reaktionen mit dem aktivsten Liganden in dieser Screening-Serie. Die Palladium-Komplexe von **L35** erreichen gegenüber **L17** nur noch eine um den Faktor 10 verringerte Reaktivität.

Wird als Substrat 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** als sterisch anspruchsvollerer Kupplungspartner eingesetzt, so unterliegen die vormals sehr leistungsfähigen Pd/Trialkylphosphin-Systeme Pd/**L17** und Pd/**L2** einem deutlich sichtbaren Aktivitätsverlust. Hier zeigen vor allem im Vergleich zur Phenylacetylen-Reihe die Palladium-Komplexe der „mittelgroßen“ Phosphin-Liganden wie *t*Bu<sub>2</sub>PiPr **L33** oder *t*BuPiPr<sub>2</sub> **L34** eine deutlich gesteigerte Aktivität. Die Kupplung verläuft mit Abstand am schnellsten mit Pd/**L33** und Pd/**L34**, welche sich in ihrer Leistungsfähigkeit hinsichtlich der ein- und zweifach-substituierten Bromaromaten zudem kaum voneinander unterscheiden. Lediglich dreifachsubstituierte Substrate werden mit Pd/**L33** signifikant langsamer umgesetzt als mit Pd/**L34**. Für Pd/**L17** und Pd/**L2** verlaufen die Kupplungsreaktionen um den Faktor drei bis vier langsamer als mit Pd/**L33**. Analog zur Phenylacetylen-Serie beobachtet man innerhalb der Bromaromaten-Reihe bei den kleinen Liganden

$t\text{BuPiPr}_2$  **L34** und  $\text{PiPr}_3$  **L35** eine leichte Beschleunigung der Katalyse, wenn der sterische Anspruch der *ortho*-Substituenten am Bromaromaten zunimmt (siehe Abbildung 4.4).

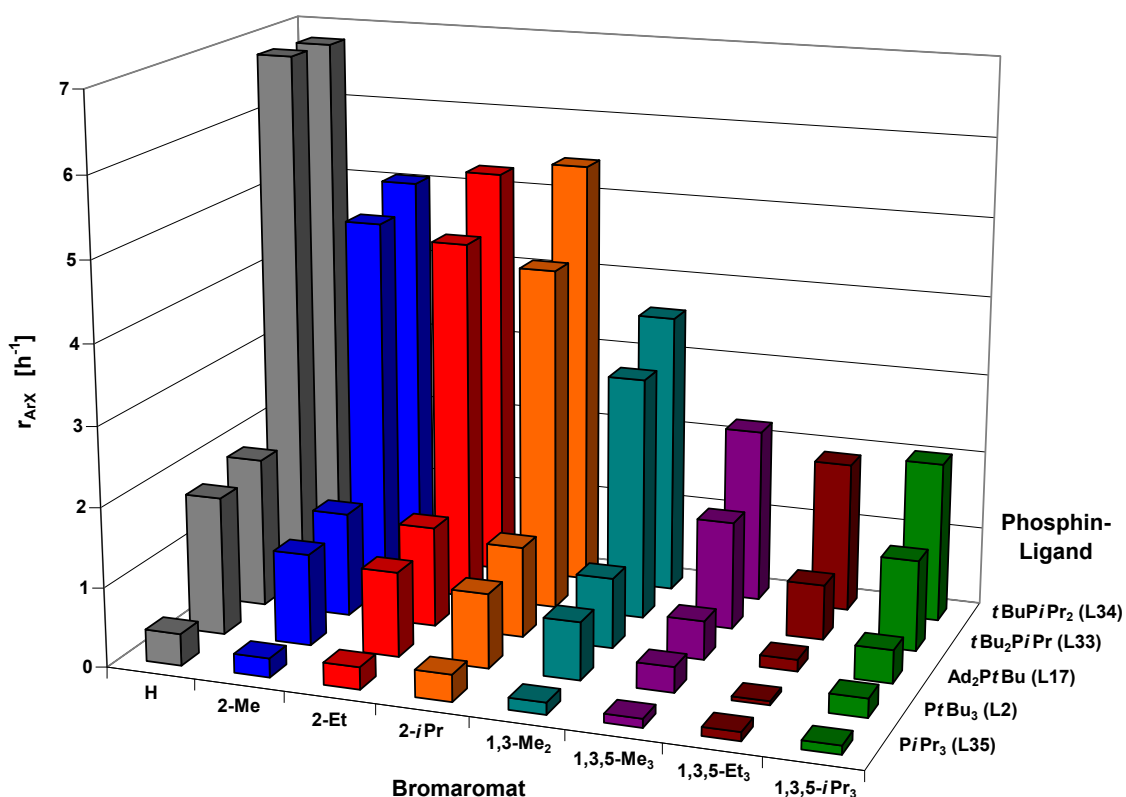


Abbildung 4.4 – Vergleich der MS-8×1-Screens mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** und den Pd-Komplexen von **L17**, **L2**, **L33**, **L34** und **L35**.

Dennoch ist auch im Falle von 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** bei allen Phosphinen zu beobachten, dass die Reaktivitätsunterschiede unter den ein- und dreifach *ortho*-alkylierten Bromaromaten nicht sonderlich ausgeprägt sind. Diese reagieren unabhängig von der Größe des Substituenten ähnlich schnell zum Kupplungsprodukt, wie Tabelle 4.2 zu entnehmen ist. Der Vergleich der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten der zwei aromatischen Alkine zeigt, dass voluminöse Palladium-Phosphin-Komplexe wie Pd/**L17** und Pd/**L2** deutliche Aktivitätseinbußen erleiden, wenn die sterische Belastung am nucleophilen Kupplungspartner erhöht wird. Pd/**L17** und Pd/**L2** erreichen bei den Kupplungsreaktionen von 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol im Vergleich zu Phenylacetylen nur noch eine um die Hälfte reduzierte Katalysegeschwindigkeit. Im Gegenzug wird bei den vergleichsweise kleinen Katalysatorkomplexen Pd/**L33** sowie Pd/**L34** eine im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetylen **2** um den Faktor drei bis vier beschleunigte Anfangsreaktionsgeschwindigkeit festgestellt.

	H	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> Pr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub>
Ad <sub>2</sub> PtBu <b>L17</b>	2.45	1.73	1.64	1.49	1.16	0.64	0.21	0.55
PtBu <sub>3</sub> <b>L2</b>	2.38	1.61	1.48	1.29	1.01	0.44	0.06	0.33
<i>t</i> Bu <sub>2</sub> PiPr <b>L33</b>	6.82	4.77	4.60	4.36	3.08	1.37	0.70	1.15
<i>t</i> BuPiPr <sub>2</sub> <b>L34</b>	6.79	5.06	5.26	5.44	3.58	2.21	1.90	2.03
PiPr <sub>3</sub> <b>L35</b>	0.40	0.24	0.28	0.34	0.15	0.11	0.11	0.11

Tabelle 4.2 – Vergleich der Produktbildungsgeschwindigkeiten [h<sup>-1</sup>] für die SONOGASHIRA-Reaktion zwischen 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45**, acht Bromaromaten und fünf Katalysatorkomplexen.

Im Gegensatz zum unsubstituierten Phenylacetylen **2** bewirkt die Anbindung voluminöser Substituenten am Alkin jedoch vergleichsweise kleinere Abstufungen in den Umsatz-Zeit-Profilen zwischen den ein- und mehrfach substituierten Bromaromaten. Diese qualitative, visuell aus den Umsatz-Zeit-Profilen abgeleitete Aussage wird durch den Vergleich der Differenzierungen der einzelnen Katalysatorkomplexe D<sub>i</sub> gestützt (siehe Tabelle 4.3).

	Ad <sub>2</sub> PtBu <b>L17</b>	PtBu <sub>3</sub> <b>L2</b>	<i>t</i> Bu <sub>2</sub> PiPr <b>L33</b>	<i>t</i> BuPiPr <sub>2</sub> <b>L34</b>	PiPr <sub>3</sub> <b>L35</b>
PhCCH <b>2</b>	35	72	24	6	6
MesCCH <b>45</b>	12	40	10	4	4

Tabelle 4.3 – Differenzierung D<sub>i</sub> der einzelnen Katalysatorkomplexe von **L17**, **L2**, **L33**, **L34** und **L35** in SONOGASHIRA-Reaktionen mit Phenylacetylen (PhCCH) **2** und 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol (MesCCH) **45** nach Gleichung 12.

Die Abnahme der Differenzierung ist insofern überraschend, da auf Grundlage der zuvor beschriebenen Effekte die Empfindlichkeit der Palladium-Phosphin-Komplexe gegenüber sterischen Veränderungen am Alkin erhöht werden sollte. Das Gegenteil ist augenscheinlich der Fall, alle Phosphin-Liganden reagieren überraschenderweise weniger empfindlich auf solche sterischen Veränderungen. Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei **L34** und **L35**, wobei die Palladium-Komplexe des letztgenannten Liganden analog zur Phenylacetylen-Reihe die schwächste Katalysatorperformance aufweisen.

Wie die Resultate zeigen, führt eine Erhöhung der sterischen Belastung am Alkin augenscheinlich zu einer Präferenz für sterisch weniger anspruchsvolle Katalysatorkomplexe wie Pd/**L33** oder Pd/**L34**, was sich naturgemäß auch in der Summenreaktivität SR<sub>i</sub> widerspiegelt. Auf Basis der erhobenen Datensätze lassen sich folgende Aussagen treffen: Einerseits bewegen sich die Produktbildungs-

geschwindigkeiten beim unsubstituierten Phenylacetylen alle in etwa derselben Größenordnung, wobei sich andeutet, dass die Produktbildungsgeschwindigkeit positiv mit einem wachsenden Raumanspruch des Phosphin-Liganden korreliert. Zum anderen scheinen Substratkombinationen mit einem gewissen sterischen Anspruch mit vergleichsweise weniger voluminösen Katalysatorkomplexen bevorzugt zum Produkt zu reagieren (siehe Abbildung 4.5).

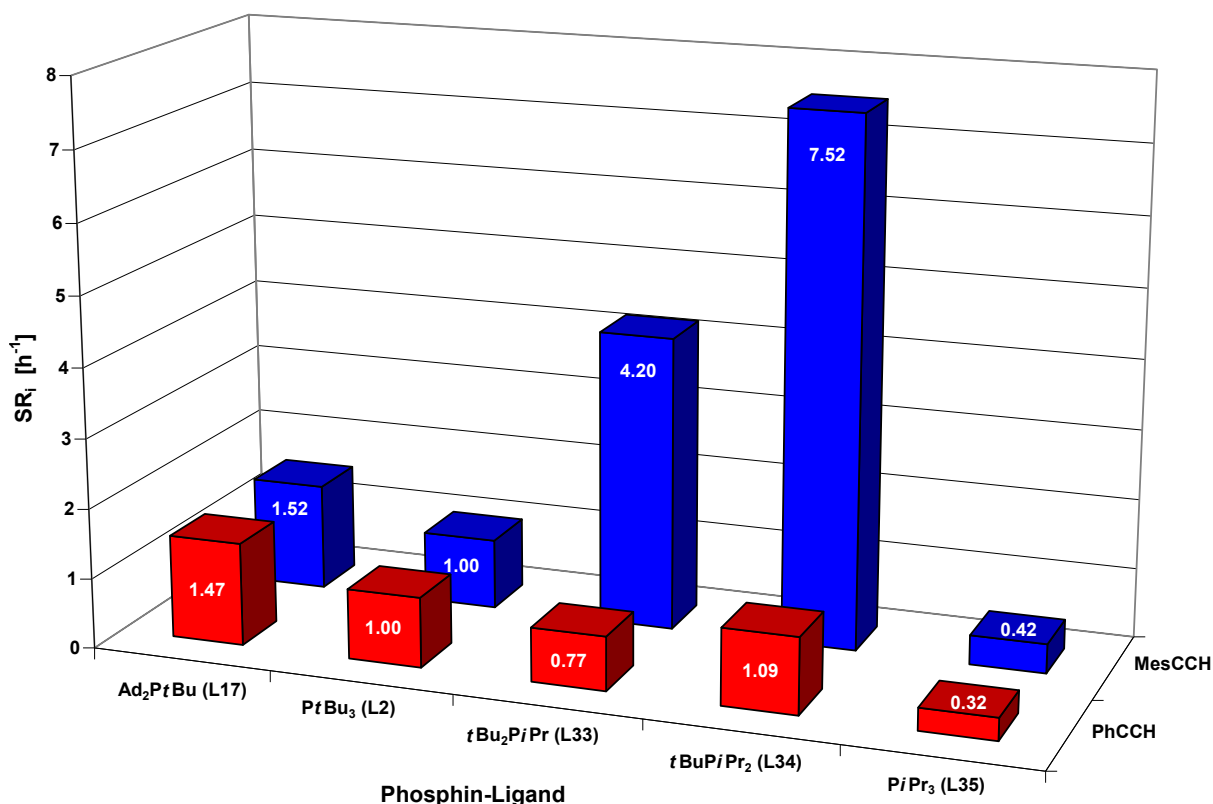


Abbildung 4.5 – Summenreaktivitäten der Palladium-Komplexe von L17, L2, L33, L34 und L35 als Aktivitätsvergleichsgröße.

Dennoch lässt sich bei Vergleich der mit PiPr<sub>3</sub> L35 erzielten Produktbildungsgeschwindigkeiten der obige formulierte Trend, nach der eine Erhöhung des sterischen Anspruchs am Alkin tendenziell zu einer Präferenz für weniger voluminösen Katalysatorkomplexen führt, nicht geradlinig fortsetzen. Obwohl die Palladium-Komplexe von L35 ein ähnliches relatives Katalyseverhalten wie L34 aufweisen, wird bei erstgenanntem Katalysatorkomplex eine weitere Abnahme in der Produktbildungsgeschwindigkeit festgestellt, wenn der sterische Anspruch am Alkin erhöht wird. Überraschend ist vor allem die konstant schlechte Leistungsfähigkeit der Palladium-Komplexe von L35. Bei der Diskussion der Katalysatorperformance von Pd/L35 muss jedoch beachtet werden, dass die aus den Umsatz-Zeit-Diagrammen abgeleiteten Kenngrößen von allen untersuchten Palladium-Phosphin-Komplexen am stärksten fehlerbehaftet sind. Dies lässt sich auf die niedrigen Produktbildungsgeschwindigkeiten und die damit verbundenen geringen Konzentrationen zurückführen. Bei der Auswertung der Screening-Reaktionen wirken sich Schwankungen zwischen den einzelnen Screening-Reaktionen in niedrigen

---

Konzentrationsbereichen stärker auf die Streuung der Mittelwerte aus und führen auf diese Weise zu einer tendenziell unpräziseren Bestimmung der Kenngrößen. Über die durchweg schlechte Katalysatorperformance von Pd/L35 kann an dieser Stelle daher nur spekuliert werden. Bei genauer Betrachtung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten lässt sich zwar erahnen, dass eine Erhöhung des Substitutionsgrades am Alkin zu einer marginalen Beschleunigung der Katalyse führt. Dieser Effekt kann jedoch aufgrund der bereits angesprochenen niedrigen Produktkonzentrationen und den daraus resultierenden, vergleichsweise stärker fehleranfälligen Umsatz-Zeit-Profilen nicht eindeutig auf stereoelektronische Gründe zurückgeführt werden.

Bei Variation des Substitutionsmusters am Alkin kann keine wesentliche Veränderung der Katalysatoraktivität von Pd/L35 festgestellt werden, wie es beispielsweise bei Pd/L33 und Pd/L34 beobachtet wird. Dieses Resultat stimmt mit den publizierten Ergebnissen von PLENIO und AN DER HEIDEN überein, die einen Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und einer Kombination aus sterischer Belastung von Bromaromaten und Phosphin-Liganden in SONOGASHIRA-Reaktionen herstellen. Sie führen die mangelnde Reaktivität von Pd/L35 auf den zu geringen sterischen Anspruch von L35 zurück und zeigen, dass die katalytische Aktivität der Palladiumkomplexe unterhalb eines kritischen Schwellenwerts für den Kegelwinkel  $\theta$  des Phosphin-Liganden drastisch abfällt. Für die Palladium-Komplexe von *t*BuPCy<sub>2</sub> L16 beobachten sie im Vergleich zum sterisch etwas weniger anspruchsvolleren Tricyclohexylphosphin L5 einen Reaktivitätsabfall von einer Zehnerpotenz, wobei sich die Kegelwinkel lediglich um vier Grad voneinander unterscheiden. Den publizierten Ergebnissen zufolge liegt der kritische Schwellenwert für den Kegelwinkel zwischen 174° und 190°. <sup>[116]</sup> Eine analoge Argumentation kann im Kontext dieser initialen Screening-Reaktionen geführt werden, nach welcher der Kegelwinkel für L35 für eine erfolgreiche Umsetzung der Reaktanden zu den Produkten sich möglicherweise als zu klein erweist. Aufgrund der vergleichbaren Aktivitäten zwischen Pd/L17 und Pd/L2 sowie Pd/L33 und Pd/L34 in der 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol-Serie lässt sich als Ursache für diese ungeradlinigen Reaktivitätsabstufungen der einzelnen Katalysatorkomplexe ein zu weit gefasster Bereich der Kegelwinkel vermuten (vgl. Abbildung 4.2).

Eine weitere Auffälligkeit zeigt sich bei den Kupplungsreaktionen in der 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol-Reihe mit den sterisch anspruchsvollsten Substraten in der Bromaromaten-Serie. Im Vergleich zum sterisch weniger anspruchsvollen 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol werden in der Reaktion von 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol bei allen Palladium-Phosphin-Komplexen höhere Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt. Die Ursachen für diese höheren Katalysegeschwindigkeiten sind unklar. Folgt man den aus den übrigen Screening-Reaktionen ermittelten Grundtendenzen, so wäre im Vergleich zu 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol in diesem Fall ebenso eine Abnahme in der Reaktivität zu erwarten, was augenscheinlich nicht zutrifft. Als nicht eindeutig erweist sich auch die Reaktivitätsabstufung der

Palladium-Phosphin-Komplexe nach den Produktbildungsgeschwindigkeiten einerseits und der Summenreaktivität andererseits. Während der Vergleich der einzelnen Produktbildungsgeschwindigkeiten gemäß Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 eine Korrelation mit einer kombinierten sterischen Belastung aus Bromaromat und Phosphin suggeriert, wird diese Reaktivitätsabstufung in der Summenreaktivität nur bedingt wiedergegeben (vgl. Abbildung 4.5). Während beim unsubstituierten Phenylacetylen **2** anhand der in Tabelle 4.1 aufgeführten Datenlage für Pd/**L2** eine höhere Aktivität als für Pd/**L34** abgeleitet werden kann, erhält man basierend auf den Summenreaktivitäten in Bezug auf diese Liganden eine vertauschte Aktivitätsreihenfolge. Ein vergleichbares Verhalten kann bei den Palladium-Komplexen von **L33** und **L34** festgestellt werden. Aufgrund der reinen Datenlage sollte Pd/**L33** eine höhere katalytische Aktivität als Pd/**L34** aufweisen, was mit Blick auf Abbildung 4.5 in der Summenreaktivität nicht zum Ausdruck kommt. Im Vergleich deuten die Daten aus Tabelle 4.2 bei 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** als Substrat an, dass sich die Palladium-Komplexe von **L34** als leistungsfähiger als Pd/**L33** erweisen sollten. Diese Schlussfolgerung wird durch die in Abbildung 4.5 dargestellte Summenreaktivität in der Tat auch abgebildet. Als weiterer widersprüchlicher Punkt dieser initialen Screening-Experimente erscheint darüber hinaus die Tatsache, dass trotz des Zusammenhangs zwischen katalytischer Aktivität und der Kombination aus sterischem Anspruch der Phosphine und Bromaromaten die in Tabelle 4.3 dargelegte Differenzierung zwischen **L17** und **L2** zunimmt, obwohl sie abnehmen sollte. Als äußerst unbefriedigend erwies sich in diesen Screening-Reaktionen zudem die relativ hohe Streuung der analytischen Mittelwerte. Die Differenzen in den Umsätzen betragen teilweise mehr als 10%. Hohe Streuungen wurden vor allem bei Kupplungsreaktionen von 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** mit mehrfachsubstituierten Bromaromaten beobachtet, wobei die Ursache für die hohen Standardabweichungen bis zu diesem Zeitpunkt nicht identifiziert werden konnte. Eine hohe Präzision der analytischen Mittelwerte ist aber einerseits hinsichtlich der Reproduzierbarkeit von Screening-Ergebnissen sowie andererseits für die Erfassung der ausgeübten, potentiell subtilen Substituenteneffekte von entscheidender Bedeutung. Konsequenterweise musste die Ursache für die mangelnde Präzision der Mittelwerte identifiziert und geeignete Maßnahmen zu deren Beseitigung ergriffen werden. Der Bestimmung reproduzierbarer und damit optimaler Katalysebedingungen wurde folgerichtig in weiteren Screening-Reaktionen oberste Priorität eingeräumt.

Aus den erhaltenen Ergebnissen kann dennoch zumindest geschlossen werden, dass die in Kapitel 2.2.1 formulierte allgemeingültige Regel, wonach voluminöse Liganden die Reaktion zum Produkt generell beschleunigen, kritisch hinterfragt werden muss. Vielmehr scheint eine Kombination aus raumerfüllenden Liganden mit kleinen Alkinen und umgekehrt aus mittelgroßen Phosphinen und Alkinen die größte Reaktivität zu beinhalten.

---

### 4.3.2. Bestimmung optimaler Bedingungen für Multisubstrat-Screening-Reaktionen

---

In den in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Screening-Reaktionen mit systematisch variierten stereoelektronischen Parametern aller an der Reaktion beteiligten Komponenten ist neben den widersprüchlichen Aussagen hinsichtlich der Reaktivitätsabstufungen der Katalysatorkomplexe vor allem die partiell hohe Standardabweichung der Mittelwerte als inakzeptabel anzusehen. Die sterisch variierten Katalysatorkomplexe zeigen nur im Fall des unsubstituierten Phenylacetylen **2** eine befriedigende Reaktivitätsabstufung der einzelnen Katalysatorkomplexe. Bei sterisch anspruchsvolleren Kupplungssubstraten zeigen die großen Katalysatorkomplexe Pd/L17 und Pd/L2 untereinander eine vergleichbare Aktivität, wobei der gleiche Trend für die weniger voluminösen Palladium-Komplexe Pd/L33 und Pd/L34 beobachtet wird. Darüber hinaus suggeriert die durchweg schlechte Katalysatorperformance von Pd/L35, welche mutmaßlich auf den zu geringen sterischen Anspruch zurückzuführen ist, im Widerspruch zu den übrigen Resultaten eine geringe Empfindlichkeit hinsichtlich unterschiedlicher sterischer Szenarien an den untersuchten Kupplungssubstraten. Auf Basis der ausgewerteten Datensätze scheint in qualitativer Hinsicht nichtsdestotrotz für die untersuchten Reaktionen eine sterische Belastung der Phosphin-Liganden mit Kegelwinkeln zwischen 167° und 182° für eine effiziente SONOGASHIRA-Kupplung vorteilhaft zu sein.

Als nur bedingt aussagekräftig respektive partiell widersprüchlich erweisen sich darüber hinaus die ermittelten Kenngrößen zur Evaluation der katalytischen Leistungsfähigkeit  $r_{\text{ArX}}$  und  $\text{SR}_i$ , welche in der gemeinsamen Betrachtung ein uneinheitliches Gesamtbild ergeben. Auf Grundlage der in Kapitel 4.3.1 dargestellten Ergebnisse können daher trotz systematisch variierten Substituenten bei den beteiligten Komponenten keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Wechselspiels der unterschiedlichen stereoelektronischen Eigenschaften zwischen Reaktionspartnern und Katalysator abgeleitet werden.

Wie bereits erwähnt wird der Gewährleistung der Reproduzierbarkeit von Screening-Ergebnissen und der damit verbundenen hohen Datenqualität höchste Priorität eingeräumt. Aus diesem Grunde konzentrierten sich die nächsten Studien zunächst auf die Identifizierung der Ursachen für die hohen Streuungen der analytischen Mittelwerte. Bedingt durch die aus den Screening-Reaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** hervorgehenden, wenig ausgeprägten Reaktivitätsabstufungen für die in Kapitel 4.3.1 untersuchte Auswahl an Liganden erfolgte in den anschließenden Experimenten zur Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eine Fokussierung auf eine Ligandenbibliothek mit einem enger gefassten Kegelwinkelbereich. Für die neue Festlegung systematisch variierten Phosphin-Liganden sind hierbei die gleichen Anforderungen zu stellen, wie sie bereits in Kapitel 4.1 formuliert wurden. In diesem Zusammenhang bietet sich eine Modifikation ausgehend von Tri-*tert*-



butylphosphin **L2** an, wobei im Gegensatz zu der in Abbildung 4.2 dargestellten Ligandenbibliothek die *tert.*-Butyl-Gruppen sukzessive durch Cyclohexylreste substituiert wurden. Auf diese Weise wird am Phosphin ein Kegelwinkel-Bereich zwischen 182° und 170° abgedeckt und die Forderung nach einfach aufgebauten, eng miteinander verwandten Phosphinen bei einer gleichzeitig guten kommerziellen Verfügbarkeit vollumfänglich erfüllt (siehe Abbildung 4.6).

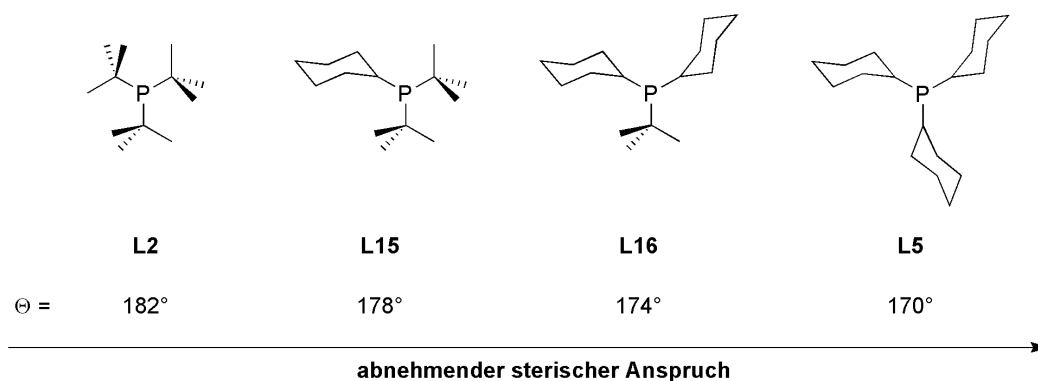


Abbildung 4.6 – Festlegung der neuen Ligandenauswahl ausgehend von  $\text{PtBu}_3$  **L2**.

Mit den in Abbildung 4.6 dargestellten Liganden wurden, wie im vorigen Kapitel beschrieben, die aktiven Katalysatorkomplexe *in situ* generiert und deren Leistungsfähigkeit evaluiert. Das Substratspektrum der Halogenaromaten wurde um Brombenzol reduziert, da die Fragestellung hinsichtlich der ausgeübten Substituenteneffekte in *ortho*-alkylierten Bromaromaten aus den Ergebnissen der initial durchgeführten MS-8×1-Screenings trotz der beschriebenen Problematiken eindeutig beantwortet wurde. Im Gegenzug wurde das Substratspektrum um 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46** sowie um das sterisch äußerst anspruchsvolle 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** erweitert, um detailliertere Einblicke in die Zusammenhänge zwischen der Leistungsfähigkeit eines einzelnen Katalysatorkomplexes und den strukturellen Gegebenheiten der Alkine und Phosphine zu erhalten.

Die Auswertung der zahlreichen Datensätze ergibt zunächst ein im Vergleich zu den initial durchgeführten Untersuchungen inkonsistentes Bild. Die Ergebnisse für das unsubstituierte Phenylacetylen **2** stehen zwar in guter Übereinstimmung mit den publizierten Resultaten von PLENIO und AN DER HEIDEN. Für die höhersubstituierten Alkine werden jedoch bereits auf rein qualitativer Ebene widersprüchliche Tendenzen beobachtet. Beispielhaft seien an dieser Stelle die Umsatz-Zeit-Profile der Screenings von Pd/**L2** mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** und 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** gegenübergestellt. Die Hypothese, nach der eine Kombination aus raumerfüllenden Liganden mit kleinen Alkinen und umgekehrt aus mittelgroßen Phosphinen und Alkinen zu hohen Ausbeuten führt, scheint sich in dieser Serie nicht zu bestätigen (vgl. Abbildung 4.7). Auffällig sind zudem die völlig unterschiedlichen und rational nicht erklärbaren Kurvenverläufe für die einzelnen Katalysatorkomplexe. Im deutlichen

Widerspruch zu den in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Ergebnissen suggerieren die erhobenen Daten, dass die Palladium-Komplexe von **L2** im Falle von 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** eine höhere katalytische Leistungsfähigkeit als beim sterisch weitaus weniger anspruchsvollen 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** aufweisen.

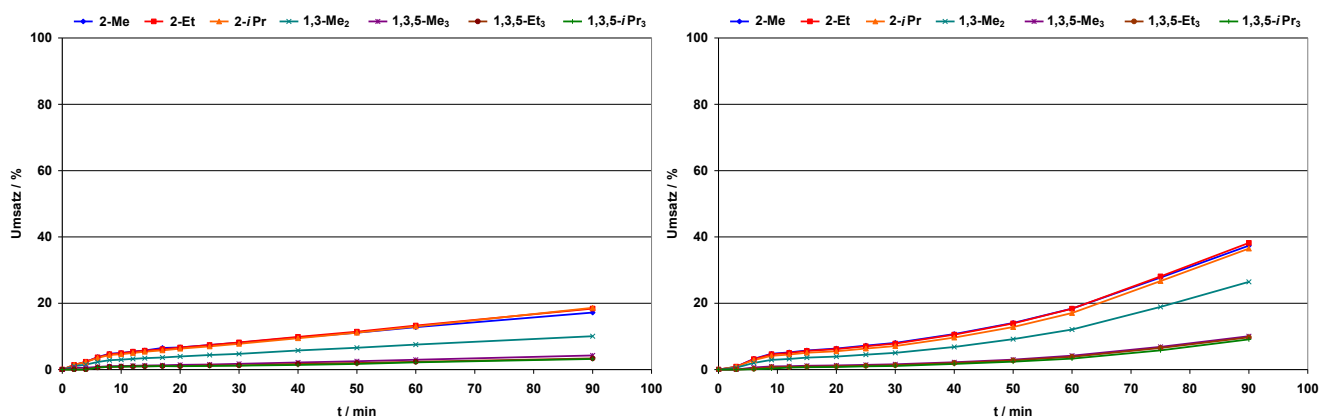


Abbildung 4.7 – Vergleich der Umsatz-Zeit-Profile für die SONOGASHIRA-Reaktion zwischen sieben Bromaromaten und 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** (links) sowie 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** (rechts) mit Pd/**L2**.

Aufgrund der großen Differenzen in den Kurvenverläufen lassen sich die experimentell bestimmten Umsatz-Zeit-Profile mit der in Kapitel 4.2 beschriebenen Methode nicht auswerten und folgerichtig auch nicht anhand der beschriebenen Kenngrößen miteinander vergleichen. Aus der Vielzahl der in diesem Zusammenhang durchgeführten Kupplungsreaktionen und den ausgewerteten Datensätze zeigt sich außerdem sehr deutlich, dass die Streuung der einzelnen Messwerte auch mit der neuen Phosphin-Ligandenreihe zu hoch ist und die einzelnen Reaktionen unter den beschriebenen Bedingungen nicht reproduzierbar sind. Abbildung 4.8 illustriert die getroffenen Aussagen anhand ausgewählter Umsatz-Zeit-Profilen für die Reaktion zwischen vier Bromaromaten mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** und Pd/**L16**.

Für die größtenteils signifikanten Abweichungen zwischen den einzelnen Kurven sind mehrere Ursachen vorstellbar. Als naheliegende Möglichkeit wurde zunächst eine mangelnde Robustheit der entwickelten gaschromatographischen Methode als Grund für die unterschiedlichen Kurvenverläufe in Betracht gezogen. Diese Möglichkeit kann jedoch aus mehreren Gründen ausgeschlossen werden, da die Streuung der analytischen Messwerte sowohl in der messtäglichen Überprüfung der Systemeignung als auch in Messungen zur Systemstabilität mithilfe definierter Testgemische innerhalb der Injektionssequenzen in akzeptablen Bereichen liegen. Darüber hinaus zeigt die in Abbildung 4.8 dargestellte Umsatz-Zeit-Kurve von 2-Bromtoluol, dass mit der eingesetzten chromatographischen Methode eine hinreichend gute Reproduzierbarkeit einzelner Reaktionsprofile erzielt werden kann. Zudem wurden Messreihen durchgeführt, in denen als kritisch erachtete chromatographische Parameter wie Trägergasfluss oder Injektionstemperatur bewusst kleinen Änderungen unterworfen wurden. Diese in der

instrumentell-analytischen Chemie üblichen Untersuchungen belegen eindeutig die hinreichende Robustheit der GC-Methode. Aus diesen Gründen sind die hohen Streuungen der Umsatz-Zeit-Verläufe eindeutig nicht auf systematische Fehler in Bezug auf die entwickelte chromatographische Methode zurückzuführen.

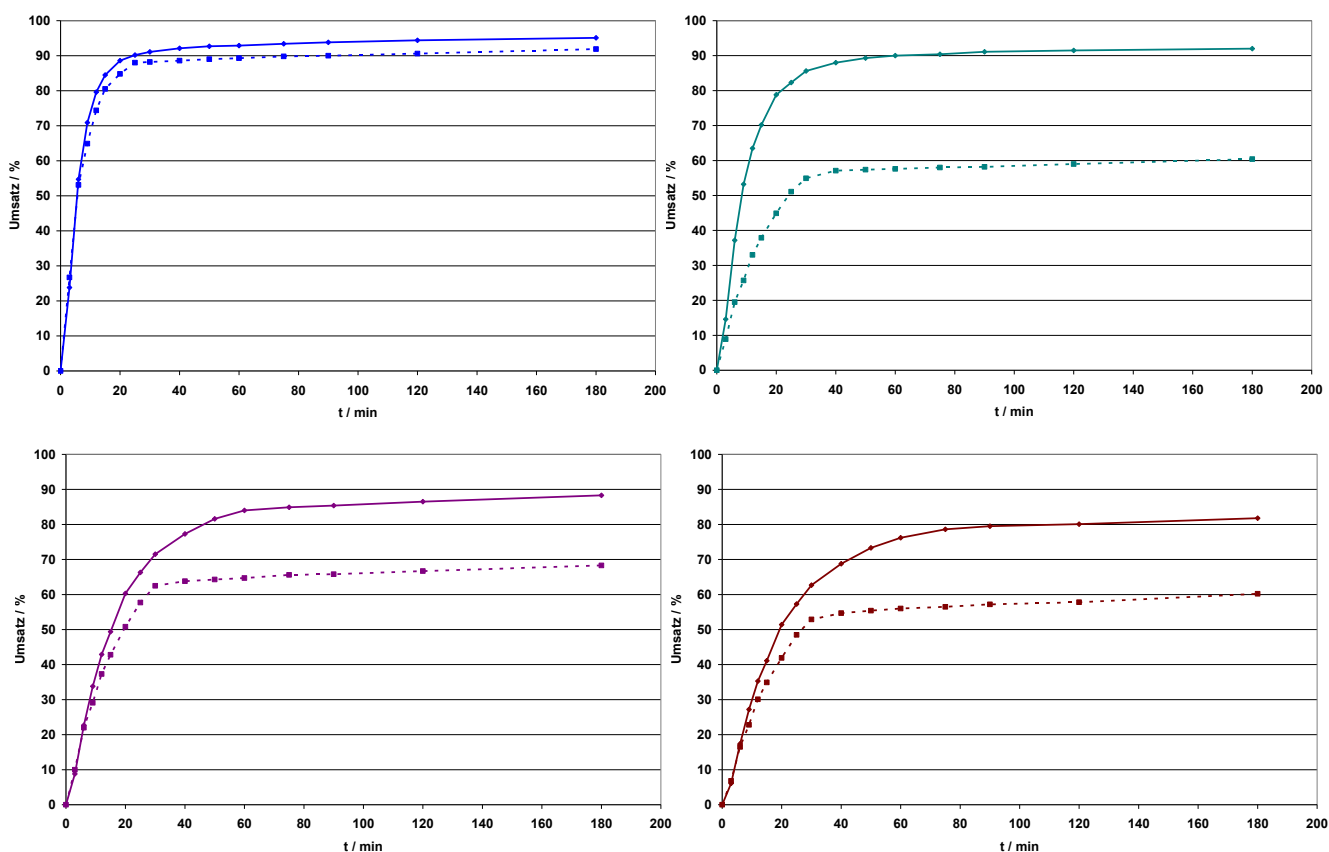


Abbildung 4.8 – Vergleich der Umsatz-Zeit-Profile in den Reaktionen zwischen 2-Bromtoluol (blau), 2-Brom-*m*-xylol (türkis), Brommesitylen (violett) und 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol (braun) mit **45** und Pd/L16. In den jeweiligen Diagrammen sind zwei voneinander unabhängige Messungen abgebildet.

Des Weiteren wurde als mögliche Ursache für die signifikanten Abweichungen einzelner Kurven eine ungleichmäßige Bereitstellung an aktivem Katalysator in Betracht gezogen. Neben den niemals völlig auszuschließenden Inhomogenitäten in den Katalysatorverreibungen ist der in diesem Zusammenhang zu nennende kritische Parameter die Löslichkeit der einzelnen Katalysatorkomponenten und die damit einhergehende Bildung des aktiven Katalysatorkomplexes. Bedingt durch die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Sauerstoff werden die Reaktionsansätze bestehend aus Bromaromaten und Katalysatorkomponenten vor Zugabe des Alkins mittels „freeze and thaw“ Technik in flüssigem Stickstoff entgast. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Screening-Ansätze für eine definierte Zeitspanne bei einer Temperatur von 80°C gerührt und die Reaktion durch Zugabe des Alkins initiiert. Jedoch führten weder verlängertes Rühren bei der beschriebenen Temperatur noch die

Behandlung mit Ultraschall der Reaktionsansätze zu einer Verringerung der Streuung in den Multisubstrat-Screenings.

Eine weitere potentielle Fehlerquelle stellen so genannte Konzentrationseffekte dar, die während den Screening-Reaktionen auftreten können. Zur Bestimmung der Umsätze werden in definierten Zeitabständen Probenahmen durchgeführt, wobei die Schutzgasatmosphäre zwingend aufrechterhalten werden muss. Dies bedeutet im praktischen Sinne, dass die Probenzüge im Argon-Gegenstrom erfolgen müssen. Da durch die erhöhten Reaktionstemperaturen während der Probenahme Lösemittel aus dem Reaktionsgefäß verdampft, können sich die absoluten Konzentrationen der an der Reaktion beteiligten Komponenten im Verlauf der Katalyse durch die nicht kontrollierbare Aufkonzentrierung ändern. Somit liegen die Komponenten zwar untereinander immer noch im gleichen Verhältnis, jedoch in unterschiedlichen Reaktionsvolumina vor. Diese Konzentrationseffekte konnten jedoch mit Hilfe von Kontrollexperimenten, bei denen das Katalyseprofil mit unterschiedlichen Reaktionsvolumina ermittelt wurde, als Ursache ebenfalls ausgeschlossen werden.

Da sich aus den bis dato durchgeführten Experimenten klar abzeichnete, dass die Ursache für die unbefriedigende Reproduzierbarkeit nicht in der analytischen Methode, sondern mutmaßlich in einer ungleichmäßigen Bildung des aktiven Palladium-Phosphin-Komplexes zu suchen ist, wurden unabhängig voneinander mit den Katalysatorverreibungen von **L2**, **L15** und **L16** Einzelsubstrat-Reaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** durchgeführt und die Umsätze bestimmt. Tabelle 4.4 fasst die Ergebnisse zusammen. Es zeigt sich sehr deutlich, dass die erreichten Umsätze bei allen Bromaromaten zum gegebenen Zeitpunkt der Probenahme drastisch voneinander abweichen.

<b>PR<sub>3</sub></b>	<b>2-Brom-<i>m</i>-xylol</b>			<b>Brommesitylen</b>			<b>2-Brom-1,3,5-triethylbenzol</b>		
	<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	<b>tBu<sub>2</sub>PCy L15</b>	<b>tBuPCy<sub>2</sub> L16</b>	<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	<b>tBu<sub>2</sub>PCy L15</b>	<b>tBuPCy<sub>2</sub> L16</b>	<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	<b>tBu<sub>2</sub>PCy L15</b>	<b>tBuPCy<sub>2</sub> L16</b>
<b>30 min.</b>	14% (5%)	61% (55%)	16% (13%)	13% (2%)	29% (29%)	11% (8%)	15% (1%)	26% (28%)	9% (7%)
<b>60 min.</b>	25% (8%)	69% (73%)	57% (36%)	25% (3%)	36% (47%)	46% (23%)	30% (2%)	33% (46%)	43% (22%)
<b>90 min.</b>	41% (10%)	77% (86%)	69% (59%)	43% (4%)	45% (70%)	80% (42%)	52% (3%)	41% (71%)	86% (40%)

Tabelle 4.4 – Ergebnisse der Einzelsubstratreaktionen mit Mesitylacetylen **45**. Dargestellt sind die Umsätze, die aus zwei voneinander unabhängigen Messungen erhalten wurden.

Da die jeweiligen Katalysatorsysteme ausnahmslos der gleichen Charge entnommen wurden, scheinen in der Tat Inhomogenitäten in den entsprechenden Katalysatorverreibungen verantwortlich für die suboptimal reproduzierbaren Ergebnisse zu sein. Basierend auf der Gesamtheit der festgestellten

Befunde musste folglich eine alternative Vorgehensweise zur Beantwortung der Fragestellung in Bezug auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in SONOGASHIRA-Reaktionen entwickelt werden.

Die in diesem Kontext naheliegende Modifikation des Systems bestand im Einsatz von Katalysatormaßlösungen. Durch diese Änderung der Standard-Prozedur sollten die aus den Inhomogenitäten der Katalysatorverreibungen resultierende hohe Streuung der Messwerte vermieden werden. Auf Grundlage dieser Hypothese wurden entsprechende Maßlösungen hergestellt und mit den Palladium-Komplexen von **L16** Kupplungsreaktionen zwischen Brommesitylen sowie 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** in Einzelsubstrat-Reaktionen durchgeführt (vgl. Tabelle 4.5 und Abbildung 4.9).

Bromaromat	Screening	15 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
<b>Brommesitylen</b>	Lauf A	41.4%	59.1%	65.8%	67.3%	68.0%
	Lauf B	43.2%	57.6%	64.3%	64.7%	67.4%
<b>2-Brom-1,3,5-triethylbenzol</b>	Lauf A	37.1%	49.2%	54.8%	55.0%	57.8%
	Lauf B	34.8%	50.1%	56.7%	58.4%	58.5%

Tabelle 4.5 – Vergleich der aus den Einzelsubstrat-Screenings erhaltenen Umsätze mit Pd/**L16**.

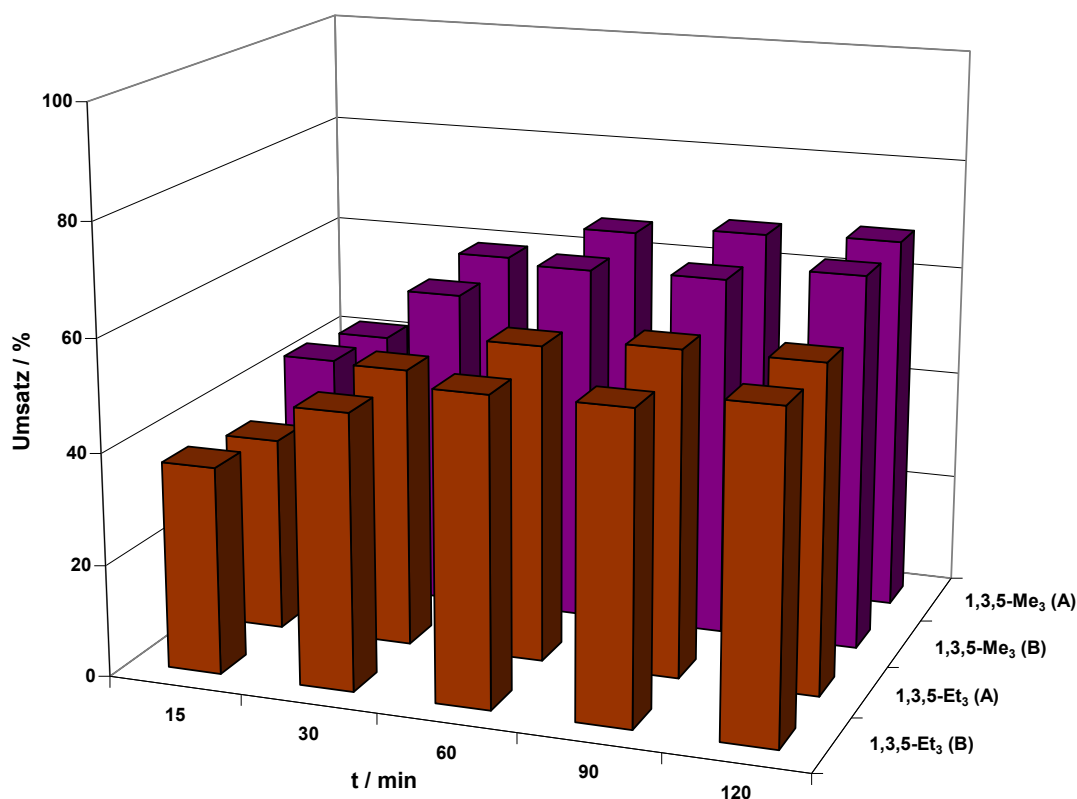


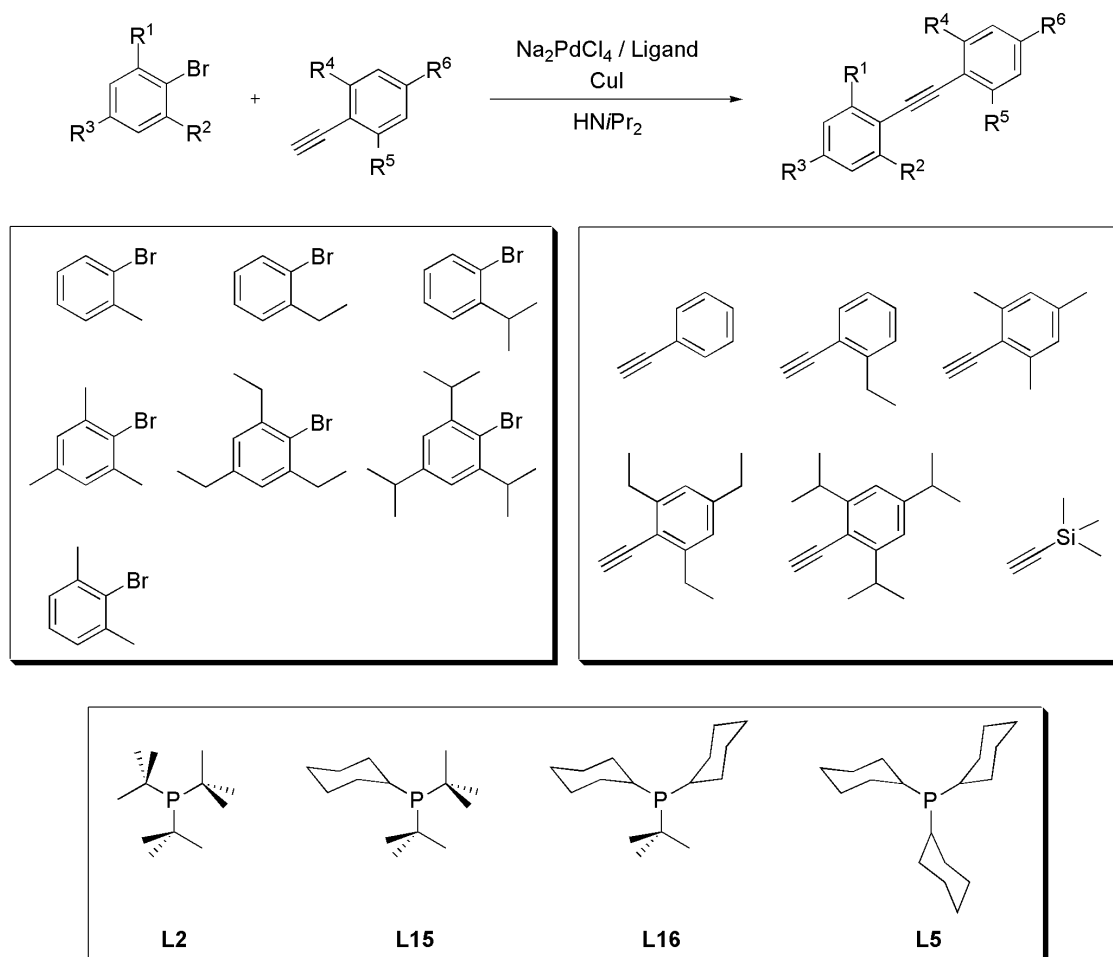
Abbildung 4.9 – Die unter Verwendung einer Pd/L16-Maßlösung erzielten Umsätze in der Kupplungsreaktion zwischen Brommesitylen bzw. 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol und Mesitylacetylen **45**.

Die in Abbildung 4.9 gezeigten Resultate der jeweils voneinander unabhängig durchgeführten Katalysereaktionen belegen eindeutig, dass die inakzeptabel hohe Streuung der Messwerte durch den Einsatz von Katalysatormaßlösungen unterbunden wird und sich diese Vorgehensweise für die Bestimmung von Substrat-Aktivitäts-Beziehungen ohne Zweifel hervorragend eignet.

Diesem Resultat Rechnung tragend wurden daher ausnahmslos alle nachfolgenden Screening-Reaktionen mit entsprechenden Katalysatormaßlösungen durchgeführt. Unter Argon-Atmosphäre können die Maßlösungen etwa zwei Wochen ohne Aktivitätsverlust gelagert werden, wobei sich Zersetzungsprozesse durch einen Farbwechsel der zitronengelben Maßlösungen nach farblos und einer nachfolgenden Präzipitation von kolloidalem Palladium(0) bemerkbar machen. Diese Vorgehensweise erweist sich im Vergleich zum Einsatz der ready-made Katalysatormischungen als experimentell etwas aufwändiger, umgeht jedoch die aus den Inhomogenitäten der Inertsalzverreibungen resultierenden inkonstanten Katalysatorbeladungen in den Screening-Ansätzen.

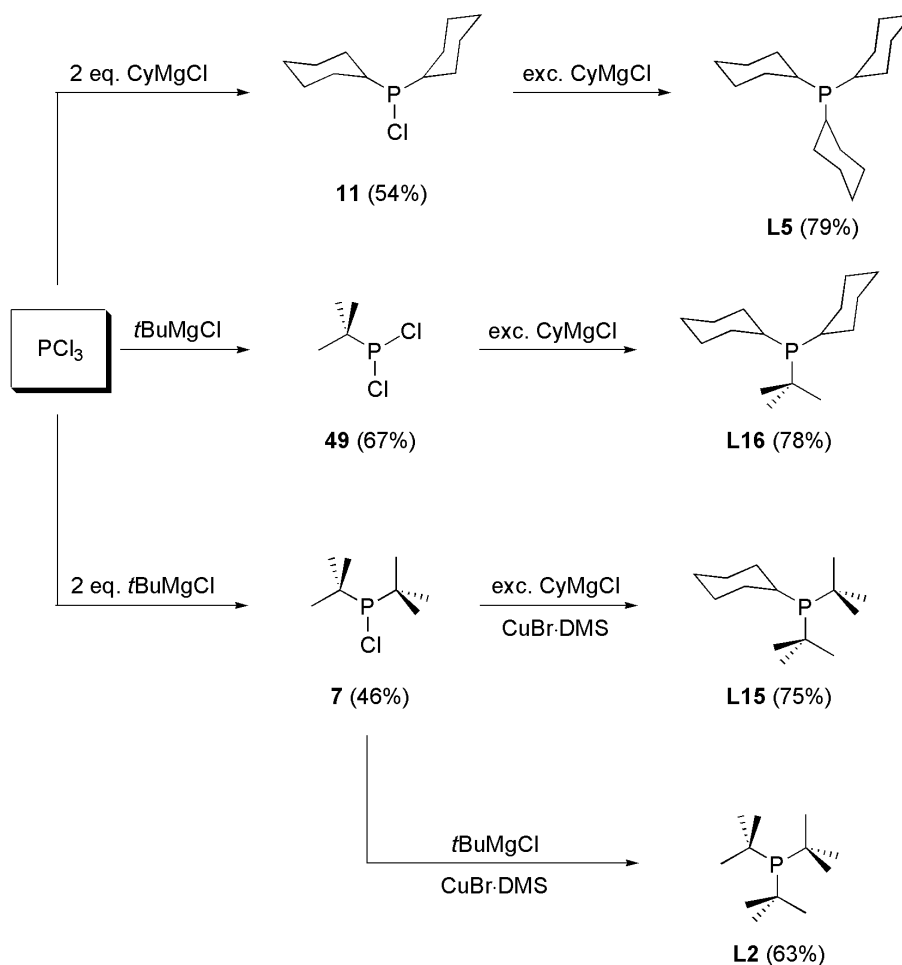
### 4.3.3. Der Einfluss sterischer Faktoren in Alkinen, Bromaromaten und Phosphinen

Mit der in Kapitel 4.3.2 beschriebenen, optimierten Multisubstrat-Screening-Vorschrift wurden die Auswirkungen von Substituenteneffekte auf die Gesamtreaktion untersucht. Schema 4.5 stellt der Übersicht halber die untersuchten 140 Reaktionen mit vier unterschiedlichen Palladium-Phosphin-Komplexen dar.



Schema 4.5 – Übersicht über das Spektrum der untersuchten stereoelektronischen Variationen an Bromaromaten, Alkinen und Phosphinen.

Die Vielzahl der zu untersuchenden Reaktionen erforderte die Herstellung der Phosphine **L2**, **L15**, **L16** und **L5** in größerem Maßstab. Die Darstellung erfolgte dabei stets ausgehend von Phosphortrichlorid über die Reaktion mit den entsprechenden Alkyl-GRIGNARD-Verbindungen zu den gewünschten Chlorphosphinen **7**, **11** und **49**. Die weiteren Umsetzungen von **7**, **11** und **49** mit Magnesiumorganylen und gegebenenfalls unter katalytischem Einsatz von Kupfer-(I)-Salzen liefern die gewünschten Trialkylphosphine in guten Ausbeuten und hoher Reinheit, welche aufgrund ihrer Oxidationsempfindlichkeit in Form ihrer lagerstabilen Phosphoniumsalze isoliert wurden (siehe Schema 4.6).



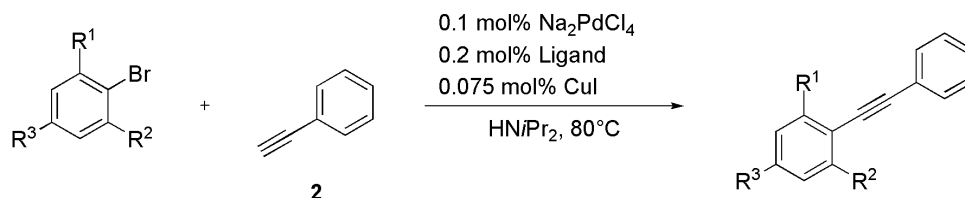
Schema 4.6 – Synthese der in den Screening-Rektionen verwendeten Liganden **L5**, **L16**, **L15** und **L2**.

Mithilfe der in Schema 4.6 dargestellten Liganden wurden mit den übrigen Katalysatorkomponenten Maßlösungen hergestellt und die zeitabhängigen Umsätze für jeden einzelnen Katalysatorkomplex bestimmt. Alle Reaktionen wurden mehrmals und unabhängig voneinander durchgeführt, wobei für jedes einzelne Umsatz-Zeit-Profil mindestens zehn Datenpunkte erhoben wurden. Diese Vorgehensweise ermöglicht die präzise Bestimmung der Umsatz-Zeit-Profile für alle untersuchten Substrate und Katalysatoren und sollte die potentiell unterschiedlichen Leistungsfähigkeiten der einzelnen Palladium-Phosphin-Komplexe in Abhängigkeit des Substitutionsmusters von Bromaromaten und Alkinen erfassen.



#### 4.3.3.1. Screening-Reaktionen der Phenylacetylen-Serie

In der ersten Screening-Serie wurde die Leistungsfähigkeit der in Schema 4.5 abgebildeten Palladium-Phosphin-Komplexe in der Reaktion zwischen sieben *ortho*-substituierten Bromaromaten mit dem unsubstituierten Phenylacetylen **2** evaluiert (Schema 4.7).



Schema 4.7 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit Phenylacetylen **2**.  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  vgl. Schema 4.5, Ligand = **L5**, **L16**, **L15** und **L2**.

In der Reihe der ein- und zweifach *ortho*-alkylierten Bromaromaten wird die höchste Aktivität für Pd/**L15** erreicht. Wie in den vorangegangenen Experimenten angedeutet verursacht ein zunehmender Substitutionsgrad in der Reihe der Bromaromaten eine Reaktivitätsabnahme bei allen untersuchten Palladium-Phosphin-Komplexen. Interessanterweise unterscheiden sich die Reaktivitäten der 2-Alkyl-substituierten Brombenzole mit steigendem Raumbedarf kaum voneinander, wohingegen die Reaktivität der 1,3-substituierten Arylbromide bedeutend geringer ausfällt (siehe Abbildung 4.10).

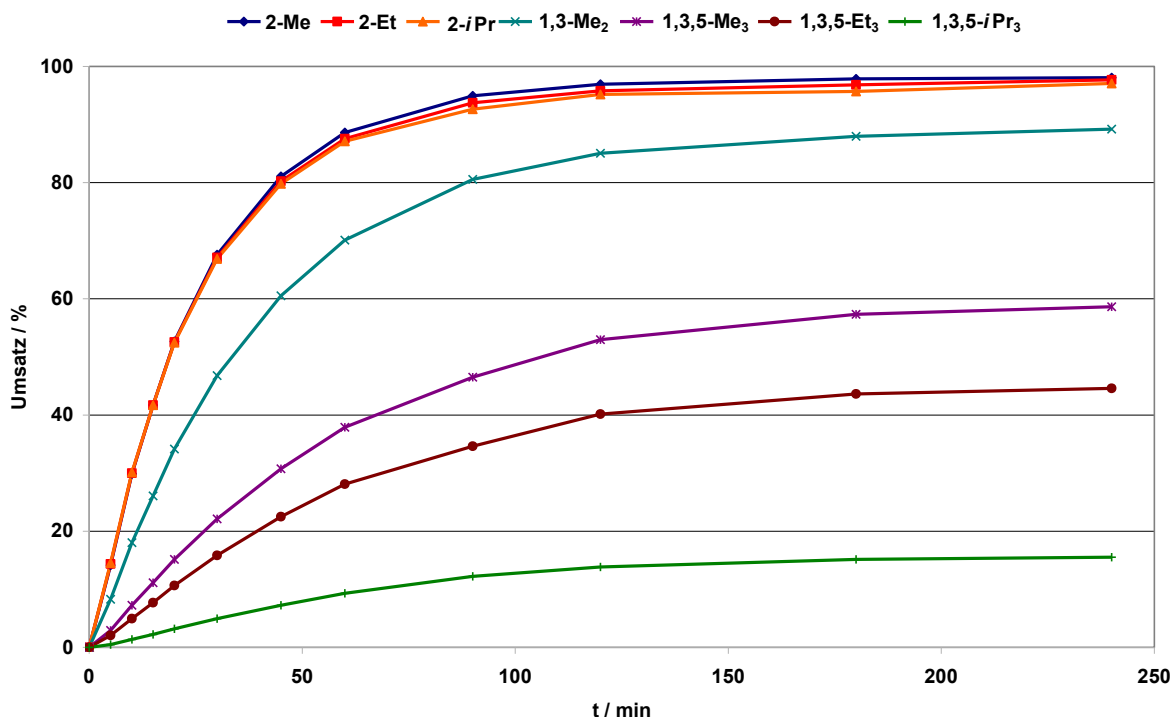


Abbildung 4.10 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/**L15** im MS-7×1-Screen mit Phenylacetylen **2**.

Ein ausgeprägter Abfall in der Reaktivität wird innerhalb der dreifachsubstituierten Bromaromaten beobachtet. Die Differenzierung zwischen diesen Substraten wachsenden sterischen Anspruchs ist vergleichsweise groß und lässt sich einer Kombination aus sterischen und elektronischen Effekten zuschreiben. Für sterisch hoch gehinderte Bromaromaten wird ein Wechsel in der Reaktivität beobachtet, hier erweist sich Pd/**L16** als etwas effizienter als Pd/**L15** (siehe Abbildung 4.11, links).

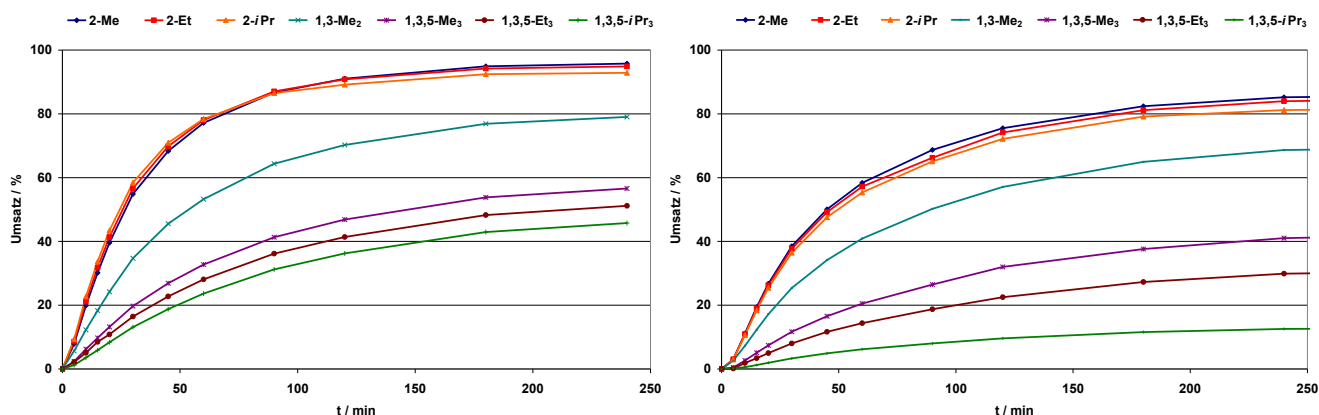


Abbildung 4.11 – Mittlere Umsatz-Zeit-Profile für Pd/**L16** (links) und Pd/**L2** (rechts) im MS-7×1-Screen mit Phenylacetylen **2**.

Der Vergleich der Umsatz-Zeit-Profile für die Palladium-Komplexe von **L15**, **L16** sowie **L2** zeigt, dass die Differenzierung zwischen den zwei- und dreifach substituierten Bromaromaten von der Größe der eingesetzten Phosphin-Liganden abhängt. Voluminöse Katalysatorkomplexe wie Pd/**L15** und Pd/**L2** weisen hierbei die größten Reaktivitätsunterschiede auf, während die Differenzen zwischen den einzelnen Kurven bei den mittelgroßen und kleinen Komplexen wie Pd/**L16** und Pd/**L5** weitaus weniger ausgeprägt sind. Dessen ungeachtet erweisen sich die Aktivitäten von Pd/**L5** sowie Pd/**L2** in den untersuchten Reaktionen als deutlich schwächer als Pd/**L15** oder Pd/**L16**.

Qualitativ lässt sich somit als Resultat der ersten Screening-Reihe festhalten, dass die Aktivität eines Katalysators von einer Kombination aus sterischem Anspruch des katalytisch aktiven Metallkomplexes und des Raumbedarfs der Substituenten abhängt. Im Falle des unsubstituierten Phenylacetylens **2** lässt sich für die Kupplung *ortho*-substituierter Bromaromaten ein optimaler Kegelwinkel von  $\theta = 174 - 178^\circ$  ableiten. Dieses Resultat zeigt somit eine gute Übereinstimmung mit den von AN DER HEIDEN publizierten Ergebnissen.<sup>[116]</sup> Da mit Blick auf die jeweiligen Umsatz-Zeit-Kurven eine wechselseitige Abhängigkeit der einzelnen Kurvenverläufe in den Screening-Reaktionen offensichtlich nicht gegeben ist, wurde für die Beurteilung der katalytischen Leistungsfähigkeit als Gütefaktor das komplette Katalyseprofil statt der Anfangsgeschwindigkeiten verwendet. Die erhaltenen Datenpunkte lassen sich mathematisch an eine Exponentialfunktion anpassen, deren Steigung die Geschwindigkeitskonstante der Gesamtreaktion repräsentiert. Die Auswertung für die einzelnen Kurven ist exemplarisch

in Abbildung 4.12 für die Reaktion zwischen vier Bromaromaten und Phenylacetylen mit Pd/L15 dargestellt.

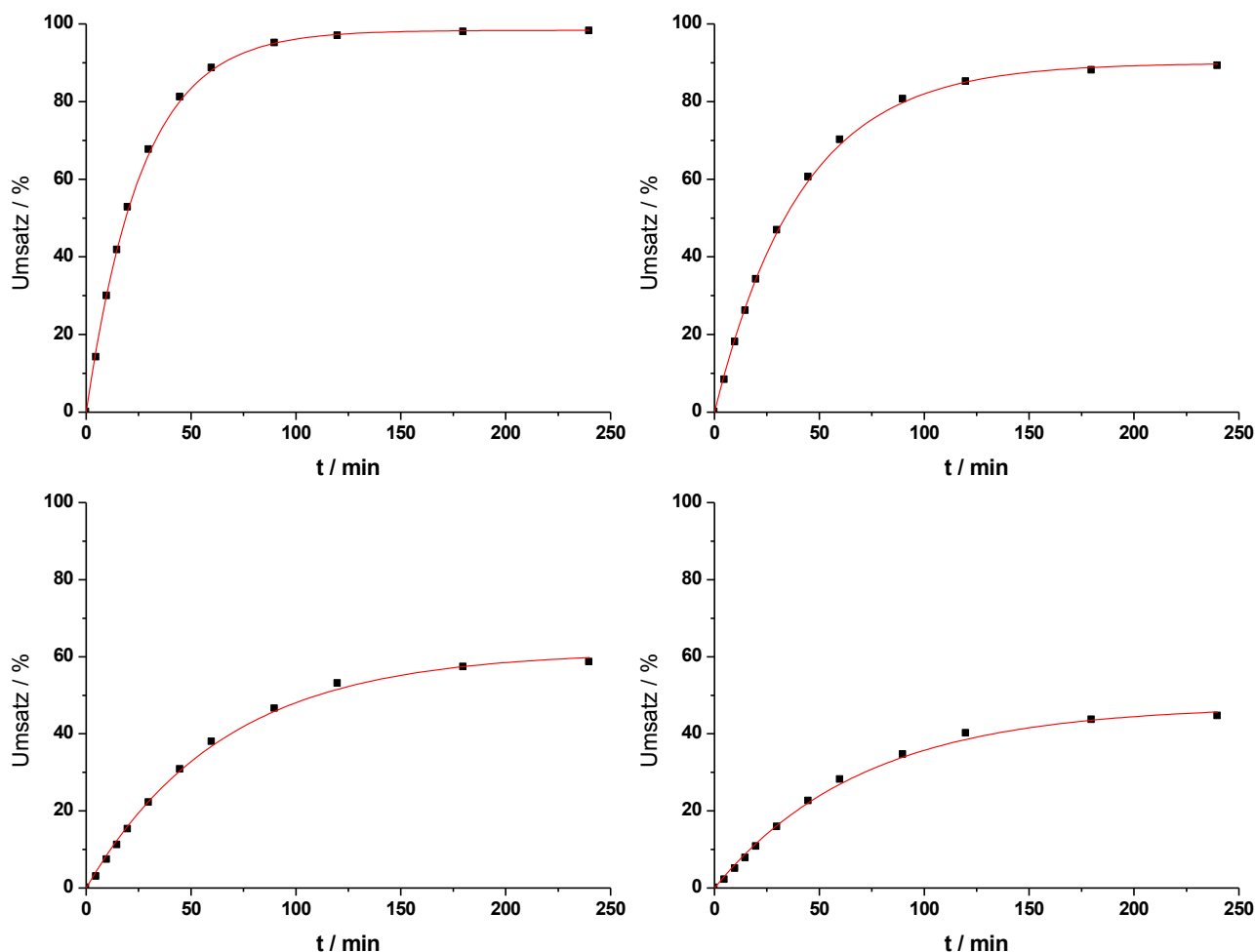


Abbildung 4.12 – Nichtlineare Kurvenanpassung mit einer Exponentialfunktion der Form  $y = A[1 - \exp(-kt)]$  zur Bestimmung der globalen Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion zwischen Phenylacetylen **2** und 2-Bromtoluol (oben links), 2-Brom-*m*-xylol (oben rechts), Brommesitylen (unten links) sowie 2-Brom-1,3,5-triethylbenzol (unten rechts) mit Pd/L15.

Die für die Gesamtreaktion ermittelten Geschwindigkeitskonstanten sind nachfolgend anschaulich zusammengefasst. Anhand Abbildung 4.13 lässt sich erkennen, dass dem von den Alkylgruppen ausgeübten elektronischen Effekt in *ortho*-substituierten Bromaromaten eine höhere Gewichtung für den Verlauf der Reaktion zukommt. Ein moderater Raumanspruch am Bromaromaten hat indes einen geringeren Einfluss auf die Gesamtreaktion, wobei für die kleineren Katalysatorkomplexe Pd/L16 und Pd/L5 bei Erhöhung der sterischen Belastung an einfach substituierten Arylbromiden eine leichte Aktivitätserhöhung festzustellen ist. Kupplungsreaktionen zwischen *ortho*-substituierten Arylbromiden und aromatischen Alkinen, welche in *ortho*-Position ausschließlich mit Wasserstoffatomen substituiert sind, verlaufen mit den mittelgroßen Palladium-Komplexe von L15 und L16 schneller als mit sperrigen oder sterisch wenig anspruchsvollen Katalysatorkomplexen wie Pd/L2 bzw. Pd/L5.

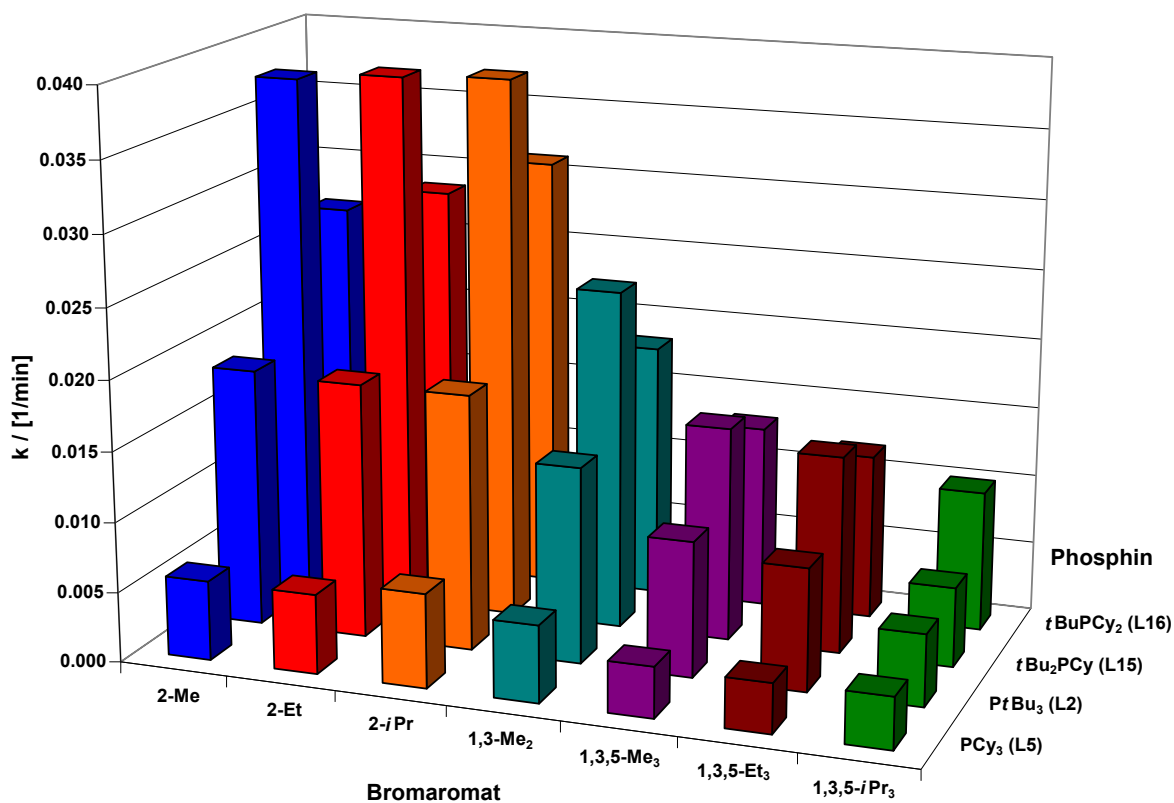


Abbildung 4.13 – Darstellung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten und Phenylacetylen **2** mit vier Phosphin-Liganden.

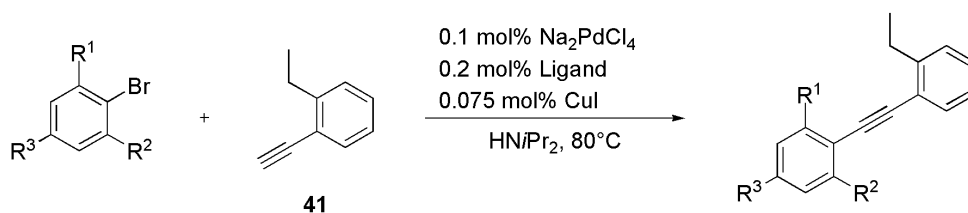
Tabelle 4.6 stellt die aus den nichtlinearen Kurvenanpassungen erhaltenen Zahlenwerte für die Geschwindigkeitskonstante der Gesamtreaktion dar.

	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> Pr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub>
<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	0.018	0.018	0.018	0.013	0.009	0.008	0.005
<b><i>t</i>Bu<sub>2</sub>PCy L15</b>	0.037	0.038	0.038	0.024	0.015	0.014	0.005
<b><i>t</i>BuPCy<sub>2</sub> L16</b>	0.026	0.028	0.031	0.018	0.013	0.011	0.010
<b>PCy<sub>3</sub> L5</b>	0.005	0.005	0.006	0.005	0.003	0.003	0.003

Tabelle 4.6 – Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit Phenylacetylen **2** und vier Katalysatorkomplexen.

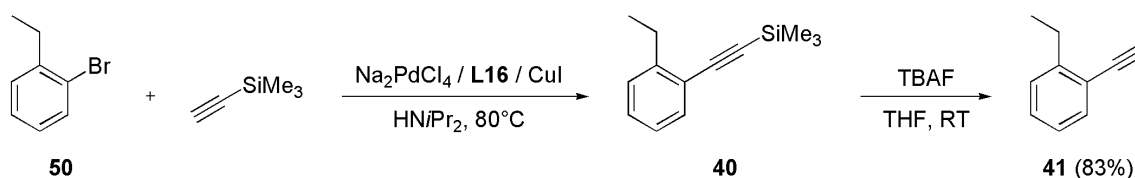
#### 4.3.3.2. Screening-Reaktionen der 1-Ethynyl-2-ethylbenzol-Serie

In Screening-Reaktionen mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** wurden zusätzlich zu den vorhergehenden Reaktionen die Auswirkungen einer etwas erhöhten sterischen Belastung am Alkin untersucht. Die gedankliche Substitution eines *ortho*-ständigen Wasserstoffatoms an Phenylacetylen durch eine Ethylgruppe führt zu einem Kupplungssubstrat mit einer solchen moderaten sterischen Belastung (siehe Schema 4.8).



Schema 4.8 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41**.  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  vgl. Schema 4.5, Ligand = **L5**, **L16**, **L15** und **L2**.

In der Praxis wurde **41** als finales Testsubstrat evaluiert. Im Sinne einer stringenten Darstellung erfolgt die Vorstellung der Ergebnisse der durchgeführten Screening-Reaktionen mit **41** jedoch bereits in diesem Kapitel. Basierend auf den in Kapitel 4.3.3.7 dargestellten Resultaten gelang die Synthese von **41** über eine SONOGASHIRA-Reaktion zwischen 1-Brom-2-ethylbenzol **50** und Trimethylsilylacetylen. Die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe in **40** erfolgte durch Behandlung mit Tetra-*n*-butylammonium-fluorid (siehe Schema 4.9).



Schema 4.9 – Reaktionssequenz zur Darstellung des sterisch moderat anspruchsvollen 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41**.

In dieser Screening-Serie wird eine interessante Änderung in der Präferenz des effektivsten Katalysatorkomplexes festgestellt, da von allen untersuchten Palladium-Komplexen die von **L16** die höchste katalytische Aktivität besitzen (siehe Abbildung 4.14).

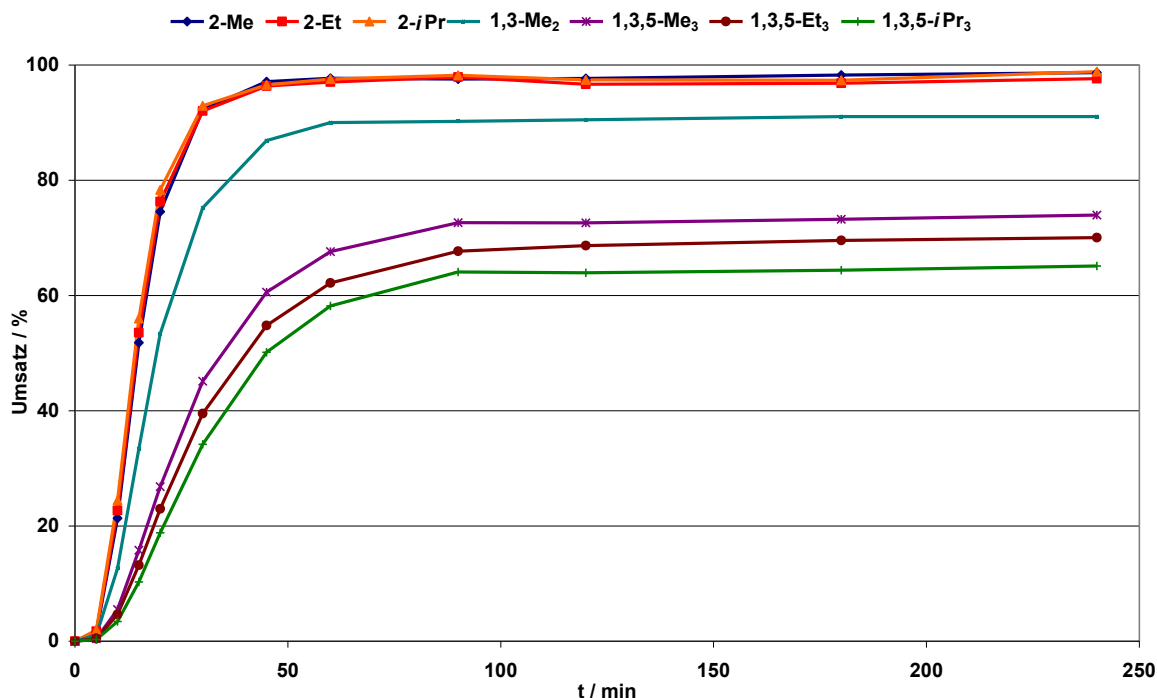


Abbildung 4.14 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/L16 im MS-7×1-Screen mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41**.

Der Vergleich von Abbildung 4.14 mit Abbildung 4.11 zeigt außerdem, dass die Kupplungsreaktionen mit dem sterisch anspruchsvolleren Alkin **41** insgesamt deutlich schneller verlaufen. Innerhalb der Bromaromaten wird wieder eine ausgeprägte Reaktivitätsabstufung hinsichtlich des Substitutionsgrades beobachtet, wobei analog zu den vorigen Screening-Reihen die sterische Situation am Bromaromaten für diese Abstufung selbst nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. In der Reihe der einfach substituierten Arylbromide sind annähernd keine Differenzen zwischen den einzelnen Produktbildungsgeschwindigkeiten festzustellen. Der signifikanteste Abfall der Reaktivität wird wiederum beim Übergang der 1,3-di zu den 1,3,5-trisubstituierten Bromaromaten beobachtet. Daher lässt sich auch in dieser Screening-Reihe ein vornehmlich elektronischer Effekt infolge des steigenden Substitutionsgrades auf die Reaktivitätsabnahme innerhalb der Bromaromatenreihe zurückführen. Zudem zeigen die übrigen Umsatz-Zeit-Profile, dass die Produktbildung im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetylen **2** auch für den mittelgroßen Katalysatorkomplex Pd/L15 insgesamt etwas schneller verläuft (vgl. Abbildung 4.15, oben). Diese im Vergleich schnelleren Produktbildungsgeschwindigkeiten sind möglicherweise auf eine zunehmend gehinderte side-on Koordination des Alkins an den Katalysatorkomplex zurückzuführen, deren deaktivierender Einfluss auf die Katalyse unlängst beschrieben wurde.<sup>[208]</sup>

Im Gegenzug unterliegen die Palladium-Komplexe von **L2** einem signifikanten Aktivitätsverlust, wenn das sterisch anspruchsvollere Alkin **41** als Kupplungssubstrat verwendet wird, vgl. Abbildung 4.15, unten).

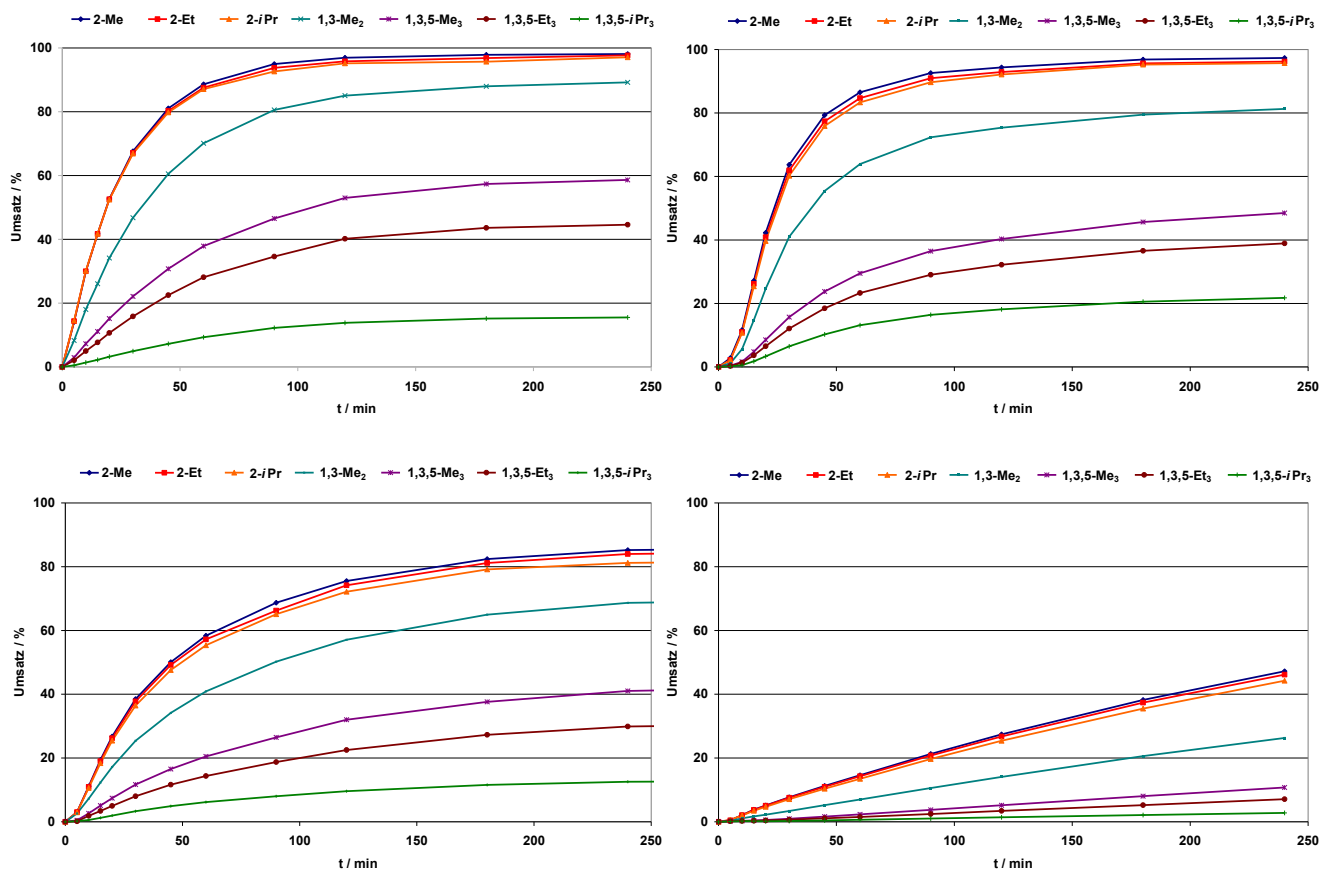


Abbildung 4.15 – Qualitativer Vergleich der Kupplungsreaktionen aus den MS-7×1-Screens von Phenylacetylen **2** (links) und 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** (rechts) mit Pd/L15 (oben) und Pd/L2 (unten).

Für vergleichsweise kleinere Phosphin-Liganden hat die Erhöhung der sterischen Belastung am Alkin offensichtlich einen positiven Einfluss, wobei in der Reihe der monoalkylierten Bromaromaten ein zunehmender Raumanspruch die Produktbildung zu begünstigen scheint. Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten im Falle von Pd/L5, dessen Leistungsfähigkeit sich mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** signifikant höher als im Vergleich mit dem unsubstituierten Phenylacetylen **2** erweist (vgl. Abbildung 4.16).

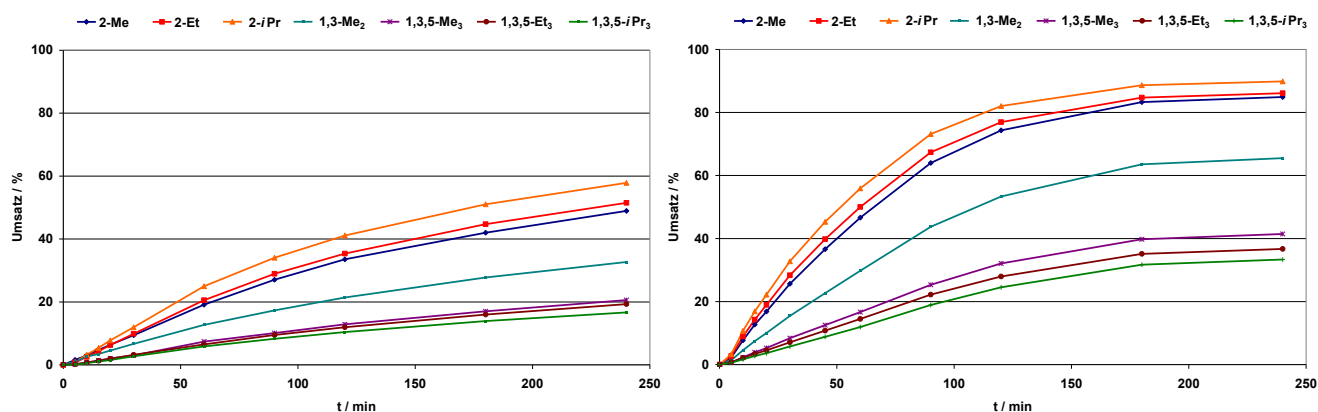


Abbildung 4.16 – Qualitativer Vergleich der Kupplungsreaktionen aus den MS-7×1-Screens von Phenylacetylen **2** (links) und 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** (rechts) mit Pd/L5.

Interessanterweise weisen alle Umsatz-Zeit-Profile einen leicht verzögerten Katalysebeginn auf. In dieser Initiierungsperiode schreitet die Reaktion nur langsam voran. Der Beginn der eigentlichen katalytischen Reaktion erfolgt für alle Bromaromaten nach einer scheinbar gleichlangen Zeit und differenziert sich erst dann abhängig vom Raumanspruch des Phosphins in die einzelnen Produktbildungspfade. Diese kurze Initiierungsperiode lässt sich möglicherweise mit einer zunehmend gehinderten Bildung der katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies erklären. Durch sperrige Substituenten am Alkin kann einerseits dessen Koordination an den Komplex gebremst werden, was in der Summe zu einer verlangsamten Deaktivierung und folglich zu einem Reaktivitätsanstieg führt. Diese Inhibition betrifft jedoch andererseits auch direkt den Aktivierungsschritt der Reduktion von Pd(II), da im Falle von sperrigen Substituenten am Alkin nur langsam aktiver Katalysator gebildet werden sollte. Tatsächlich unterliegt gerade Pd/L2 einem drastischen Reaktivitätsverlust (vgl. Abbildung 4.15, unten). Möglicherweise erfolgt in diesem Fall nur eine stark verzögerte Bereitstellung an aktivem Katalysator, was sich natürlich in niedrigen Produktbildungsgeschwindigkeiten widerspiegelt. Die sterische Situation am Alkin scheint für die Wahl des geeigneten Phosphin-Liganden eine zentrale Rolle zu spielen. In der Bewertung erweist sich Pd/L16 als effizientester Katalysator zur Umsetzung der untersuchten Bromaromaten mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol (Abbildung 4.17 sowie Tabelle 4.7).<sup>d</sup>

<sup>d</sup> Die kurze Initiierungsperiode blieb in den nichtlinearen Kurvenanpassungen unberücksichtigt. Für die Regressionen wurde die Zeit nach dem eigentlichen Katalysestart auf Null gesetzt.



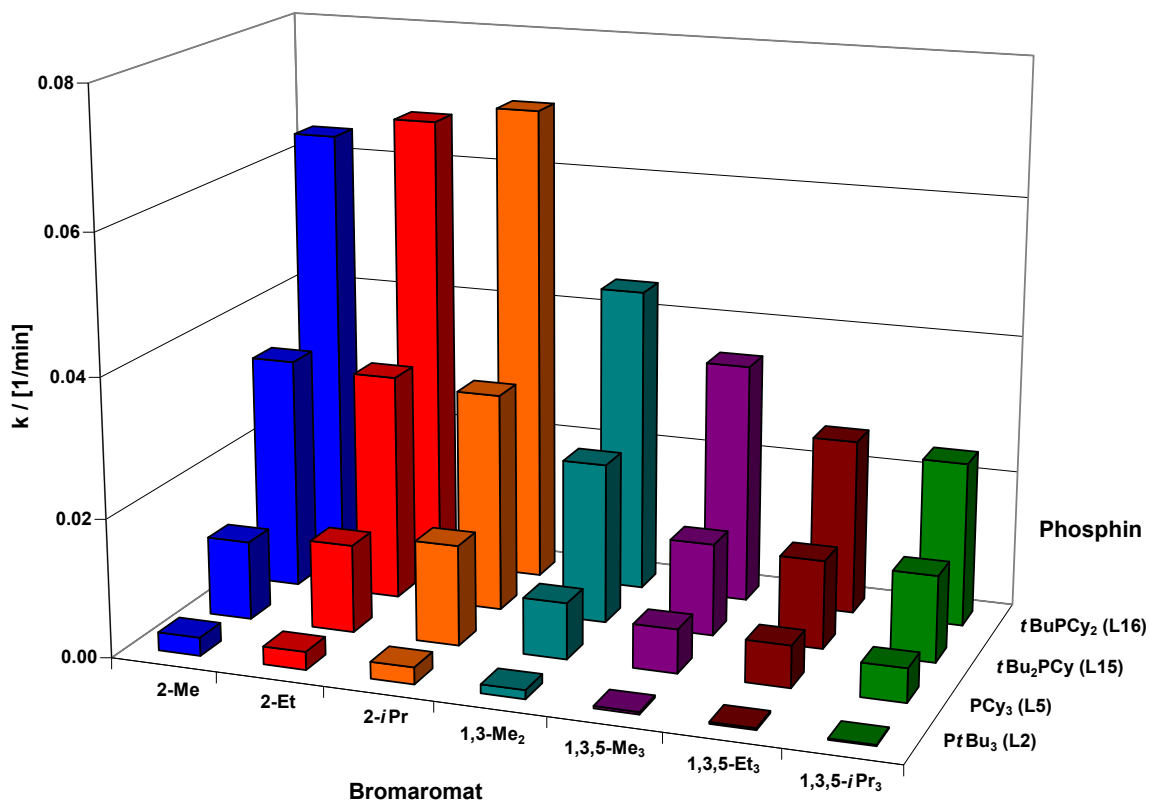


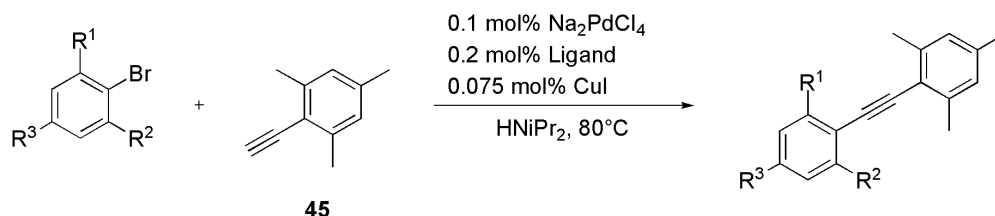
Abbildung 4.17 – Darstellung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [min<sup>-1</sup>] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten und 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** mit vier Phosphin-Liganden.

	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> Pr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub>
PtBu <sub>3</sub> L2	0.002	0.002	0.002	0.001	0.003·10 <sup>-1</sup>	0.003·10 <sup>-1</sup>	0.002·10 <sup>-1</sup>
tBu <sub>2</sub> PCy L15	0.033	0.032	0.031	0.023	0.013	0.012	0.012
tBuPCy <sub>2</sub> L16	0.063	0.067	0.069	0.044	0.034	0.025	0.023
PCy <sub>3</sub> L5	0.011	0.012	0.014	0.008	0.006	0.006	0.004

Tabelle 4.7 – Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [min<sup>-1</sup>] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** und vier Katalysatorkomplexen.

#### 4.3.3.3. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol-Serie

Ein weiteres interessantes Testsubstrat mit moderatem, wenngleich im Vergleich zu 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** etwas höheren sterischen Anspruch ergibt sich formal durch Substitution zweier *ortho*-ständiger Wasserstoffatome in Phenylacetylen mit Methyl-Gruppierungen (siehe Schema 4.10).



Schema 4.10 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45**.  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  vgl. Schema 4.5, Ligand = **L5**, **L16**, **L15** und **L2**.

Die in den vorigen Screening-Reihen abgeleiteten Reaktivitätstendenzen erweisen sich in der Screening-Serie mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** im Vergleich zum einfach *ortho*-alkylierten Alkin als noch ausgeprägter. Auch hier führt eine moderate sterische Belastung am Alkin zu einer Präferenz für die kleineren Katalysatorkomplexe wie Pd/**L16** und Pd/**L5**, wobei ersterer den bei weitem effektivsten Katalysator in den untersuchten Kupplungsreaktionen darstellt (Abbildung 4.18).

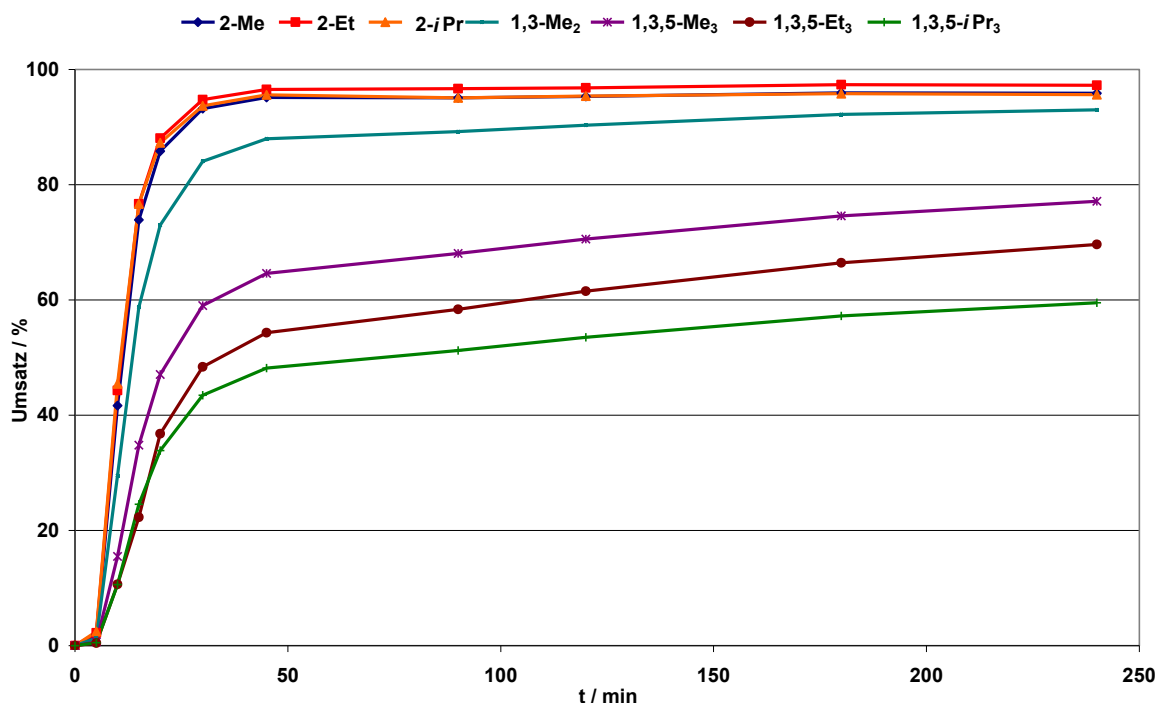


Abbildung 4.18 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/**L16** im MS-7×1-Screen mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45**.

Für die weniger voluminösen Phosphine **L16** und **L5** verlaufen die Reaktionen sogar noch schneller als mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41**, was wiederum mit der bereits diskutierten zunehmend gehinderten, zur Katalysatordeaktivierung führenden side-on Koordination des Alkins an den Katalysatorkomplex erklärt werden kann.<sup>[208]</sup> In dieser Screening-Serie lässt sich eine weitere Änderung in der Reaktivitätsabfolge feststellen. Hier erweisen sich die Palladium-Komplexe des kleinsten Phosphins **L5** erstmalig als katalytisch aktiver als die von **L15**, wobei erstere aber immer noch langsamer zu den Kupplungsprodukten führen als Pd/**L16** (siehe Abbildung 4.19).

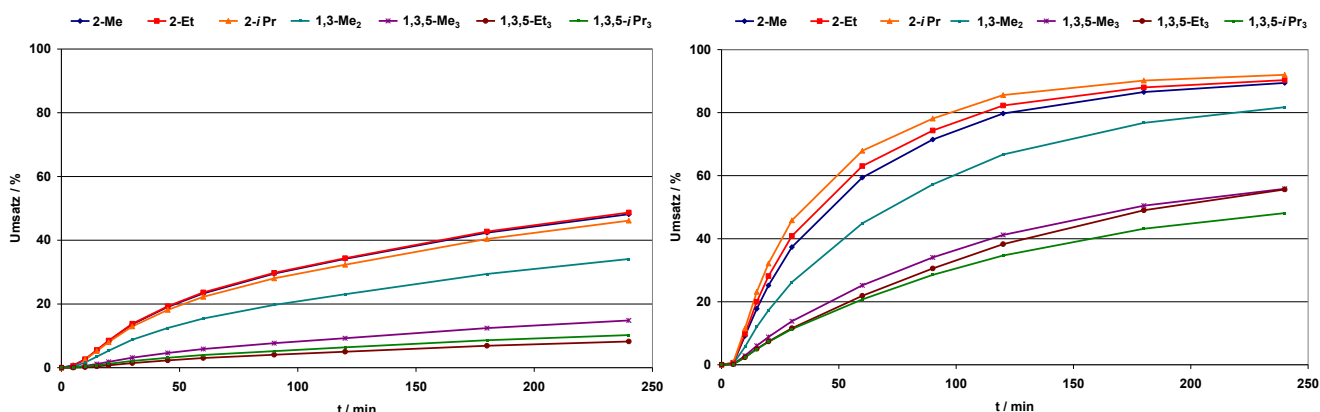


Abbildung 4.19 – Qualitativer Vergleich der Kupplungsreaktionen der MS-7×1-Screens von 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** mit Pd/**L15** (links) und Pd/**L5** (rechts).

Analog zu den Experimenten mit 1-Ethynyl-2-ethylbenzol **41** unterliegen die Palladium-Komplexe des sperrigen **L2** - und in diesem Falle nun auch **L15** - einem signifikanten Reaktivitätsabfall, wenn die sterische Belastung in *ortho*-Position am Alkin erhöht wird. Dies lässt sich wie bereits vorher diskutiert möglicherweise auf eine stark verzögerte Bereitstellung der katalytisch aktiven Pd(0)-Spezies zurückführen. Analog zu den vorherigen Screening-Reaktionen zeigt sich auch hier bei allen Phosphinen eine Initiierungsperiode, deren Länge in etwa mit der 1-Ethynyl-2-ethylbenzol-Serie vergleichbar ist. Der voluminöse Katalysatorkomplex Pd/**L2** weist in dieser Serie nahezu keinerlei Aktivität mehr auf, was zusätzlich auf eine stark gehinderte Koordination des Alkins an den Katalysatorkomplex deuten könnte. Eine sterische Überladung des Palladium-Phosphin-Komplexes führt so zu einer stark verlangsamten Bereitstellung an aktivem Pd(0)-Katalysator.

Aus den durchgeführten Screening-Reaktionen mit Alkinen moderaten sterischen Bulks und den beobachteten Reaktivitätsabfolgen deutet sich zunehmend stärker an, dass aus globaler Perspektive betrachtet im Sinne der Wahl des besten Phosphins die sterischen Eigenschaften des Alkins für die Reaktion augenscheinlich von größerer Bedeutung sind als der Raumbedarf der *ortho*-substituierten Bromaromaten (siehe Abbildung 4.20).

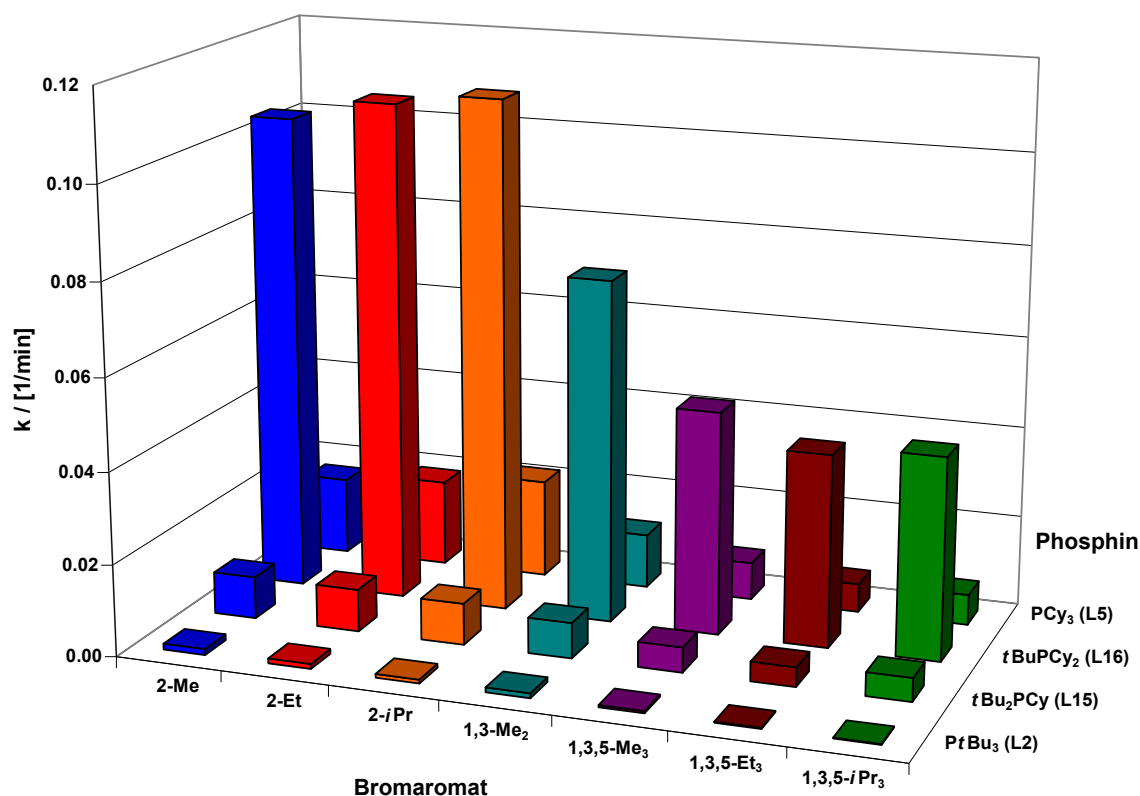


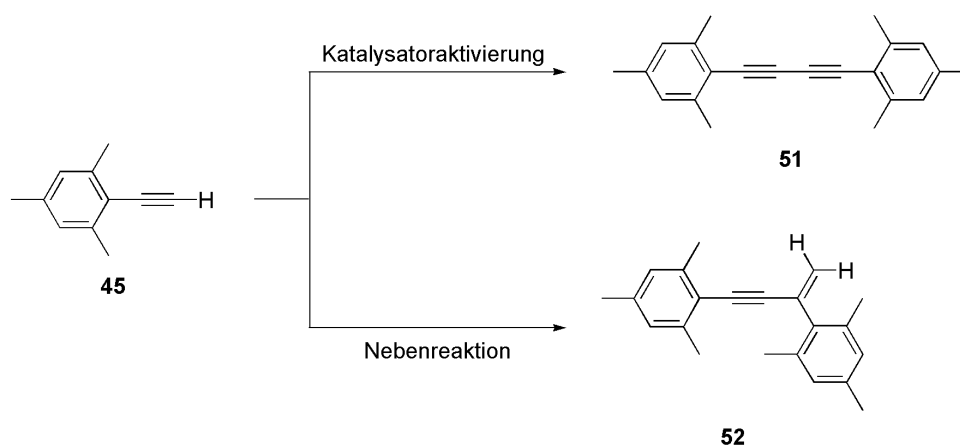
Abbildung 4.20 – Darstellung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten und 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** mit vier Phosphin-Liganden.

In der Reihe der 1,3,5-trisubstituierten Bromaromaten werden auch in diesem Screening-Lauf bei allen Phosphinen kaum Aktivitätsunterschiede ausgemacht. Wie in den vorangegangenen Untersuchungen bereits beobachtet scheint im Falle der kleinen Phosphine **L5** und **L16** eine zunehmende sterische Belastung in der Reihe der einfach substituierten Bromaromaten einen begünstigenden Einfluss auf die Produktbildungsgeschwindigkeit auszuüben. Der Raumanspruch des Phosphin-Liganden darf hierbei jedoch nicht allzu klein werden, wie der Vergleich der Ergebnisse von Pd/**L16** und Pd/**L5** belegt. Ferner führt ein zu großer Kegelwinkel wie bei **L2** und **L15** ebenfalls zu einer dramatischen Abnahme hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der korrespondierenden Katalysatorkomplexe. Die Kegelwinkel von **L16** und **L5** bzw. **L15** unterscheiden sich um lediglich vier Grad, wohingegen die Reaktivitäten der entsprechenden Palladium-Komplexe um den Faktor fünf bis sechs voneinander differieren. Die vorliegenden Resultate deuten somit eine hohe Empfindlichkeit der Leistungsfähigkeit der Katalysatorkomplexe gegenüber sterischen Veränderungen an den Reaktionsparametern an (siehe auch Tabelle 4.8).

	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> Pr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub>
PtBu <sub>3</sub> <b>L2</b>	0.001	0.001	0.008·10 <sup>-1</sup>	0.001	0.004·10 <sup>-1</sup>	0.002·10 <sup>-1</sup>	0.002·10 <sup>-1</sup>
<i>t</i> Bu <sub>2</sub> PCy <b>L15</b>	0.009	0.009	0.009	0.007	0.005	0.004	0.005
<i>t</i> BuPCy <sub>2</sub> <b>L16</b>	0.104	0.109	0.111	0.074	0.048	0.042	0.044
PCy <sub>3</sub> <b>L5</b>	0.017	0.018	0.021	0.011	0.008	0.006	0.006

Tabelle 4.8 – Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [min<sup>-1</sup>] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** und vier Katalysatorkomplexen.

Interessanterweise wird die im Zuge der Katalysatormetallreduktion ablaufende oxidative Kupplung von **45** zu 1,4-Mesityl-1,3-butadiin **51** von Dimerisierungsreaktionen zu 1,3-Eninen **52** begleitet (siehe Schema 4.11).



Schema 4.11 – Katalysatorreduktion zum 1,3-Butadiin **51** und „head-to-tail“ Dimerisierung zweier terminaler Alkine zum Enin **52** am Beispiel von Mesitylacetylen **45**.

Das Ausmaß der Bildung des Enins **52** scheint dabei mit dem Raumbedarf des Phosphin-Liganden zu korrelieren. Die Palladium-Komplexe von voluminösen Liganden wie **L2** und **L15** zeigen eine eher vernachlässigbare Tendenz zu Dimerisierungsreaktionen, wohingegen sterisch weniger anspruchsvolle Liganden zu einer verstärkten Bildung des Dimerisierungsproduktes mit bis zu zehn Prozent neigen. Die hieraus resultierenden 1,3-Enine wurden im Zuge der Durchführung von präparativen Reaktionen isoliert und ihre Identität durch massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Untersuchungen eindeutig belegt (Abbildung 4.21).

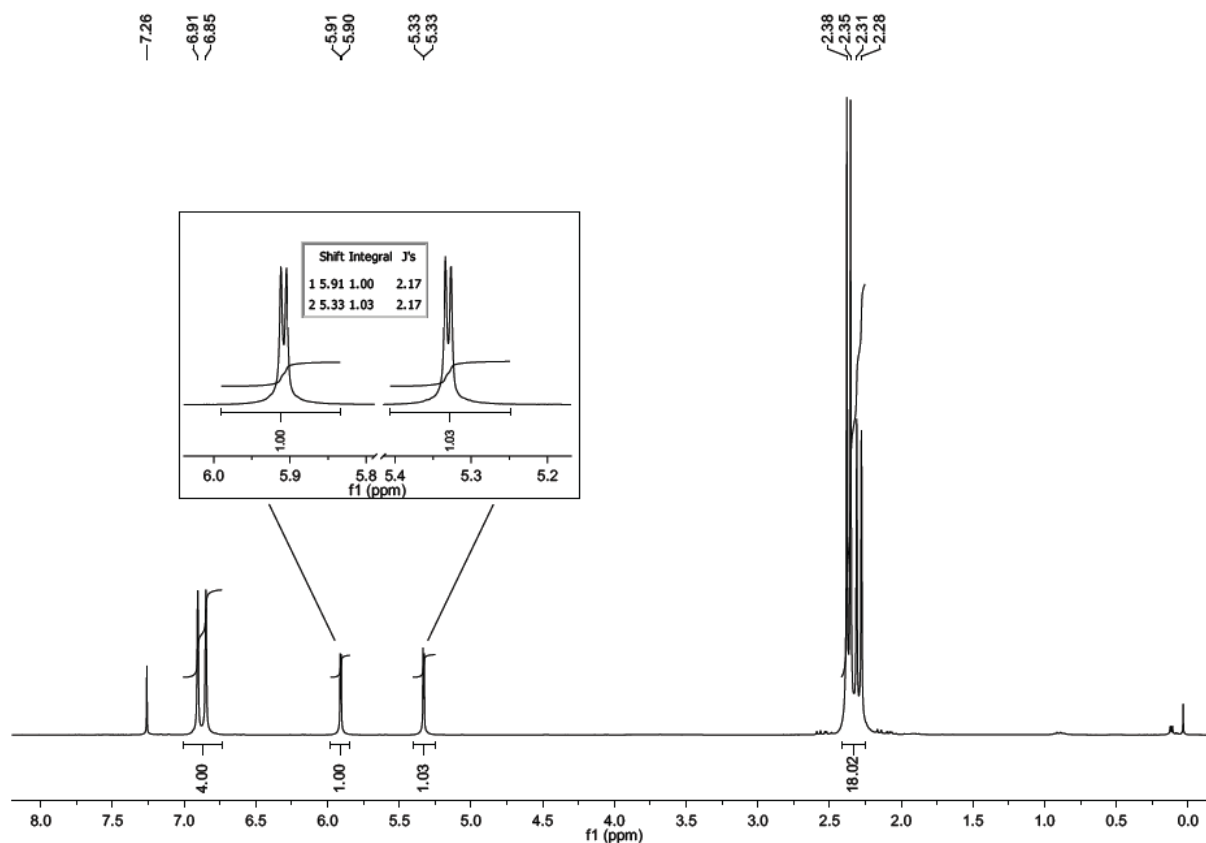


Abbildung 4.21 –  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des isolierten „head-to-tail“-Dimerisierungsprodukts **52** mit charakteristischer geminaler Kopplungskonstante von rund 2 Hz.

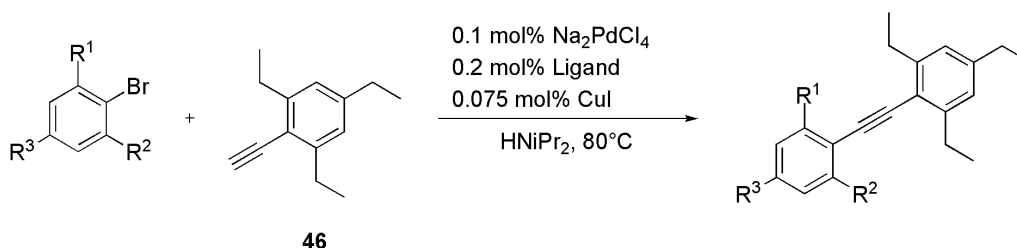
Diese Art von Reaktionen ist durchaus nicht unbekannt. Über derartige Dimerisierungsreaktionen von terminalen Alkinen wird vielfach in der chemischen Literatur berichtet, wobei sich diese Reaktion durchaus auch synthetisch nutzen lässt.<sup>[209-212]</sup> FAIRLAMB et al. zeigten beispielsweise, dass das Ausmaß der Dimerisierung zu 1,3-Eninen sowohl von der Art der eingesetzten Palladiumquelle als auch der Natur des Liganden abhängt, was durch die Arbeiten von LYNAM und Mitarbeitern zusätzlich gestützt wird.<sup>[213-214]</sup> NOLAN und YANG stellen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der Dimerisierungsneigung und der Art der verwendeten Basen her. Die Natur des Acetylens scheint bei den von ihnen untersuchten Reaktionen lediglich eine untergeordnete Rolle zu spielen.<sup>[215]</sup> Dieser Art von Konkurrenzreaktion wurde in SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen bislang wenig Beachtung geschenkt. In der chemischen Literatur wird im Zusammenhang mit Dimerisierungsreaktionen von Alkinen vorwiegend über die im Zuge der Katalysatoraktivierung erfolgende Bildung der 1,3-Butadiene berichtet, was häufig auf den Eintrag von Luft oder andere Oxidationsmittel zurückgeführt wird.<sup>[216-217]</sup> In Übereinstimmung mit den von PLENIO et al. publizierten Ergebnissen können die während der Reduktion des Palladium(II)-Salzes simultan gebildeten 1,3-Butadiene stets gaschromatographisch nachgewiesen werden, wobei sich deren Konzentration im Verlauf der Kupplungsreaktion jedoch als konstant erweist.<sup>[116]</sup>

---

Die Bildung der 1,3-Diine ist somit nicht auf eine konkurrierend ablaufende Homodimerisierung der Alkine, sondern eindeutig auf die Katalysatorreduktion sowie den während der Probenahme niemals völlig zu vermeidenden unerwünschten Eintrag von Luft zurückzuführen. Das Ausmaß der Bildung an head-to-tail Dimerisierungsprodukten schwankt jedoch deutlich zwischen den einzelnen Katalysatorkomplexen. Für kleine Katalysatorkomplexe wie Pd/**L5** oder Pd/**L16** ist diese signifikant höher als im Falle der vergleichsweise voluminösen Phosphin-Liganden **L25** oder **L2**, was die Ergebnisse von FAIRLAMB und Mitarbeitern, die eine Abhängigkeit zwischen der Natur des Phosphin-Liganden und dem Ausmaß der head-to-tail Dimerisierung formulieren, bestätigt.<sup>[213]</sup>

#### 4.3.3.4. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol-Serie

In der nachfolgenden Screening-Serie wurden die sterischen Belastungen am Alkin in *ortho*-Position weiterhin erhöht und 1-Ethynyl-2,4,6-triethylbenzol **46** als Substrat in den Testreaktionen verwendet (Schema 4.12).



Schema 4.12 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46**. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> vgl. Schema 4.5, Ligand = **L5**, **L16**, **L15** und **L2**.

Die SONOGASHIRA-Kupplungen verlaufen für den leistungstärksten Katalysatorkomplex dieser Reihe Pd/**L16** zwar immer noch schneller als beim unsubstituierten Phenylacetylen **2**, jedoch etwas langsamer als im Falle des moderat sterisch anspruchsvollen 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** (siehe Abbildung 4.22).

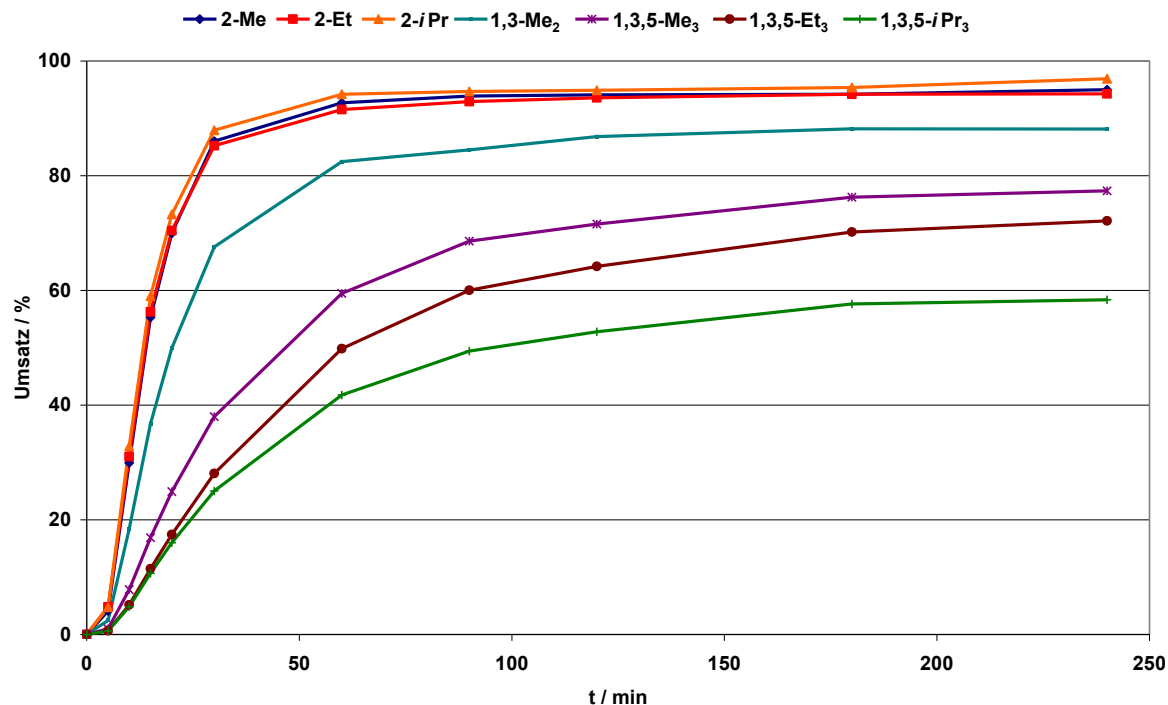


Abbildung 4.22 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/**L16** im MS-7×1-Screen mit 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46**.



Für den in Abbildung 4.22 dargestellten Kurvenverlauf scheint eine Kombination aus zwei Effekten verantwortlich zu sein. Zum einen wird die Reaktion durch die gehinderte Desaktivierung des Katalysators via side-on Koordination des Alkins an das katalytisch aktive Metallzentrum beschleunigt, während der zunehmende sterische Anspruch am Alkin die Reaktion einhergehend verlangsamt. Darüber hinaus scheinen neben den elektronischen Effekten nun die sterischen Eigenschaften der Alkylsubstituenten eine zunehmend wichtigere Rolle für den Verlauf der Reaktion zu spielen, wie durch die stärkere Aufspreizung der einzelnen Substratkurven bei allen untersuchten Phosphin-Liganden angedeutet wird. Dem bereits in den vorigen Screening-Reaktionen abgeleiteten Tendenzen folgend kann bei dem kleinsten Katalysatorkomplex Pd/L5 eine weitere Reaktivitätserhöhung festgestellt werden, wohingegen bei Pd/L15 ein weiterer Abfall in der katalytischen Leistungsfähigkeit zu verzeichnen ist (vgl. Abbildung 4.23).

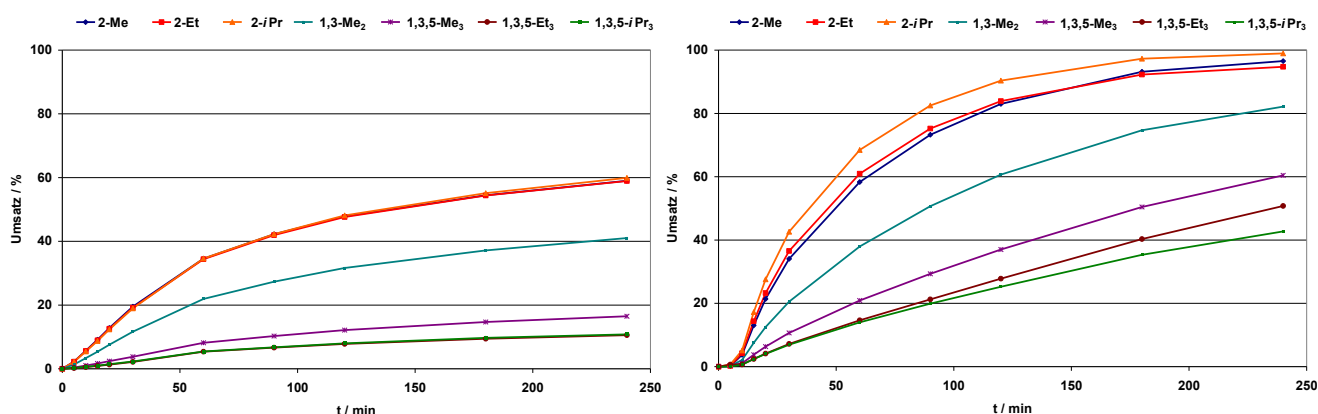


Abbildung 4.23 – Qualitativer Vergleich der Kupplungsreaktionen der MS-7×1-Screens von 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46** mit Pd/L15 (links) und Pd/L5 (rechts).

Mit den Palladium-Komplexen des sperrigsten Phosphins **L2** werden selbst nach vierstündiger Reaktionszeit nur Umsätze von maximal zwölf Prozent für die reaktivsten Bromaromaten erreicht. Diese Beobachtungen sind weitere Indizien für eine stark gehinderte Koordination des Alkins an den Katalysatorkomplex, die bei sperrigen Phosphinen die aktive Katalysatorspezies durch Reduktion des Palladium-(II)-Phosphin-Komplexes nur sehr zögerlich bildet. Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus der Tatsache, dass gerade die kleinsten Katalysatorkomplexe Pd/L5 und Pd/L16 nach einer Initiierungsperiode die höchsten Aktivitäten aufweisen und die Substrate durchaus effizient zu den entsprechenden Kupplungsprodukten umsetzen (vgl. Abbildung 4.22 und Abbildung 4.23, rechts). Kupplungsreaktionen mit moderaten sterischen Belastungen am Alkin und Bromaromaten werden am effizientesten mit Pd/L16 durchgeführt, wie Abbildung 4.24 zeigt.

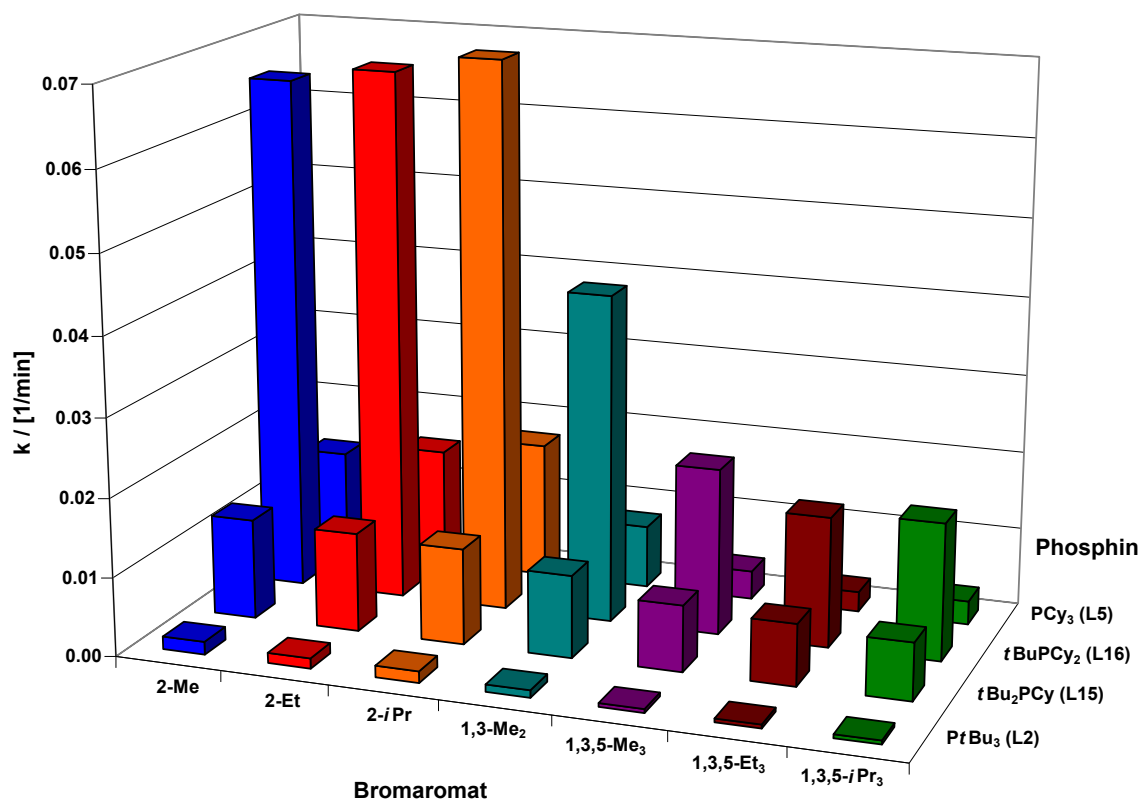


Abbildung 4.24 – Darstellung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten und 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46** mit vier Phosphin-Liganden.

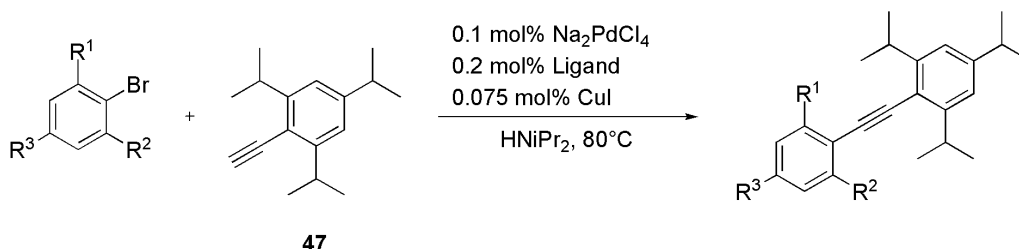
Die Ergebnisse der durchgeführten Screening-Reaktionen mit Alkinen moderaten sterischen Anspruchs und den beobachteten Reaktivitätsabfolgen erhärten die Vermutung, dass die sterischen Eigenschaften des Alkins die Wahl des Phosphins bestimmen. Die Reaktivitätsabnahme innerhalb der Bromaromaten-Serie scheint aus einer Kombination aus sterischen und elektronischen Einflüssen zu bestehen, wenngleich die elektronischen Effekte eine größere Rolle in der Gesamtreaktion zu spielen scheinen. Tabelle 4.9 stellt die aus den exponentiellen Kurvenanpassungen resultierenden Werte für die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten dar.

	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> Pr	2,6-Me <sub>2</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	2,4,6-Et <sub>3</sub>	2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub>
PtBu <sub>3</sub> L2	0.001	0.001	0.001	0.009·10 <sup>-1</sup>	0.004·10 <sup>-1</sup>	0.004·10 <sup>-1</sup>	0.004·10 <sup>-1</sup>
tBu <sub>2</sub> PCy L15	0.012	0.012	0.012	0.010	0.008	0.007	0.007
tBuPCy <sub>2</sub> L16	0.065	0.067	0.069	0.041	0.021	0.016	0.017
PCy <sub>3</sub> L5	0.013	0.015	0.017	0.008	0.003	0.002	0.003

Tabelle 4.9 – Geschwindigkeitskonstanten  $k$  [ $\text{min}^{-1}$ ] für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46** und vier Katalysatorkomplexen.

#### 4.3.3.5. Screening-Reaktionen der 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol-Serie

Das sterisch am meist gehinderte Substrat **47** leitet sich vom Phenylacetylen **2** infolge Substitution der *ortho*-ständigen Wasserstoffatome durch Isopropylgruppen ab (Schema 4.13).



Schema 4.13 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47**. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> vgl. Schema 4.5, Ligand = L5, L16, L15 und L2.

Für 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** beobachtet man bei allen Phosphinen die bislang ausgeprägteste Initiierungsperiode. Erst nach einer Initiierungszeit von etwa 20 - 30 Minuten erfolgt bei Pd/L16 und Pd/L5 Produktbildung, bei den sperrigen Phosphin-Liganden L15 und L2 liegen die Umsätze selbst nach vierstündiger Reaktionszeit deutlich unter zehn Prozent. Die Palladium-Komplexe des kleinsten Phosphins L5 zeigen mit dem sterisch anspruchsvollsten Alkin dieser Screening-Serie in der Summe betrachtet die höchste katalytische Aktivität (Abbildung 4.25).

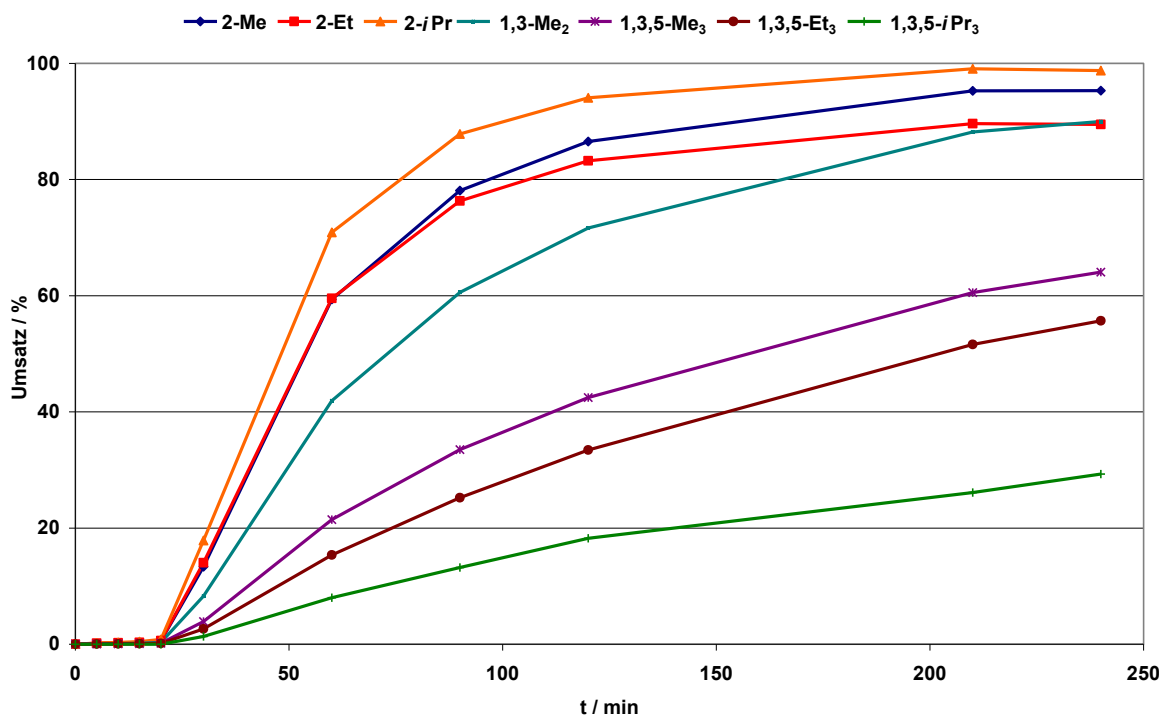


Abbildung 4.25 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/L5 im MS-7×1-Screen mit 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47**.

Die mit wachsendem sterischen Anspruch des Alkins immer stärker ausgeprägte Initiierungsperiode bestätigt letztlich die Vermutung, dass die Bereitstellung des aktiven Palladium-(0)-Katalysators aus den entsprechenden Palladium-(II)-Vorstufen für diese Kupplungen einen zentralen Punkt in deren Reaktionsverlauf darstellt. Während der experimentellen Durchführung konnte der sonst typische Farbwechsel der Reaktionsmischungen von blassgelb zu intensiveren Farben erst nach einer Zeit von etwa zwanzig Minuten beobachtet werden. Dies stellt ein weiteres Indiz für die Vermutung dar, dass das Auftreten der Initiierungsperioden auf die Abwesenheit des katalytisch aktiven Pd(0)-Katalysators zurückzuführen ist.<sup>[114]</sup> Mit steigendem Substitutionsgrad am Alkin ergibt sich so eine Präferenz für jeweils kleinere Palladium-Phosphin-Komplexe, was sich in Fortsetzung zu den bisher erhaltenen Ergebnissen auch direkt in den Umsatz-Zeit-Profilen von PCy<sub>3</sub> **L5** (Abbildung 4.25), *t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** und *t*Bu<sub>2</sub>PCy **L15** (Abbildung 4.26, links und rechts) widerspiegelt.

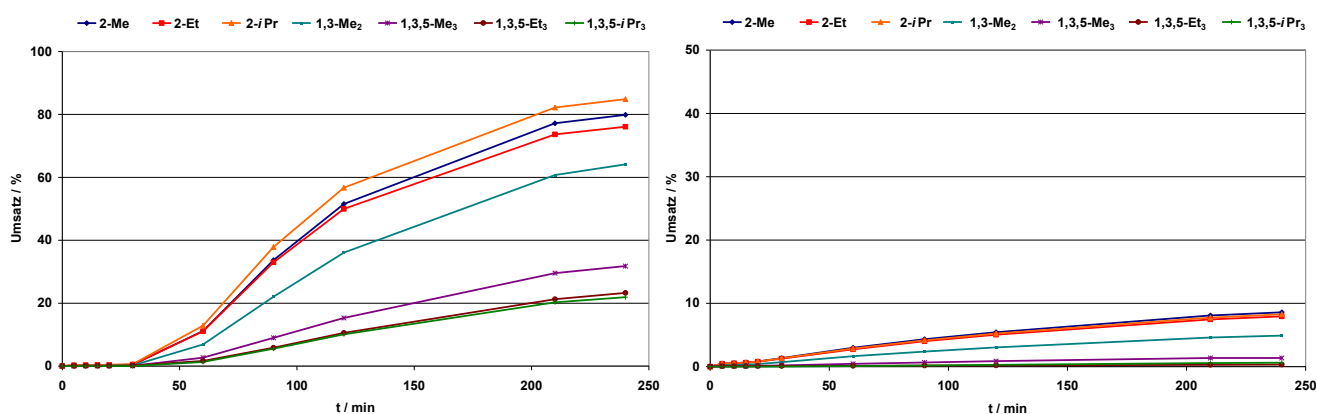


Abbildung 4.26 – Qualitativer Vergleich der Kupplungsreaktionen der MS-7×1-Screens von 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** mit Pd/L16 (links) und Pd/L15 (rechts).

Bedingt durch die ausgeprägten Initiierungsperioden konnten die Daten nicht länger an eine Exponentialfunktion angepasst werden. Eine Nichtberücksichtigung der initialen Messpunkte führt zu einem stark reduzierten Datensatz, in welchem pro Halogenaromat maximal sechs experimentell zeitabhängig ermittelte Umsätze für die nichtlineare Kurvenanpassung zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wurde die Evaluation des besten Katalysators in dieser Screening-Serie entgegen der vorherigen Vorgehensweise über den erreichten Umsatz nach einer Reaktionszeit von 210 Minuten vollzogen. In der Reihe der einfach substituierten Bromaromaten sind die katalytischen Aktivitäten von Pd/L5 und Pd/L16 in erster Näherung vergleichbar, wenngleich ersterer Komplex etwas höhere Umsätze zeigt. Deutliche Unterschiede zeigen sich jedoch beim Übergang der 1,3- zu den 1,3,5-substituierten Bromaromaten. Das kleinste Phosphin dieser Serie **L5** weist nach der gegebenen Reaktionszeit die höchsten Umsätze auf, wenngleich eine nicht vernachlässigbare Menge des aus der Homodimerisierung zweier Acetylene resultierenden 1,3-Enins von bis zu zehn Prozent gebildet wird. Die Bildung dieses Nebenprodukts hängt von der Natur des Liganden ab und ist bei den sperrigeren

Phosphin-Liganden deutlich schwächer ausgeprägt, wobei die Palladium-Komplexe der voluminösen Phosphine **L15** und **L2** nahezu keine katalytische Aktivität mehr zeigen, wie aus Abbildung 4.27 entnommen werden kann.

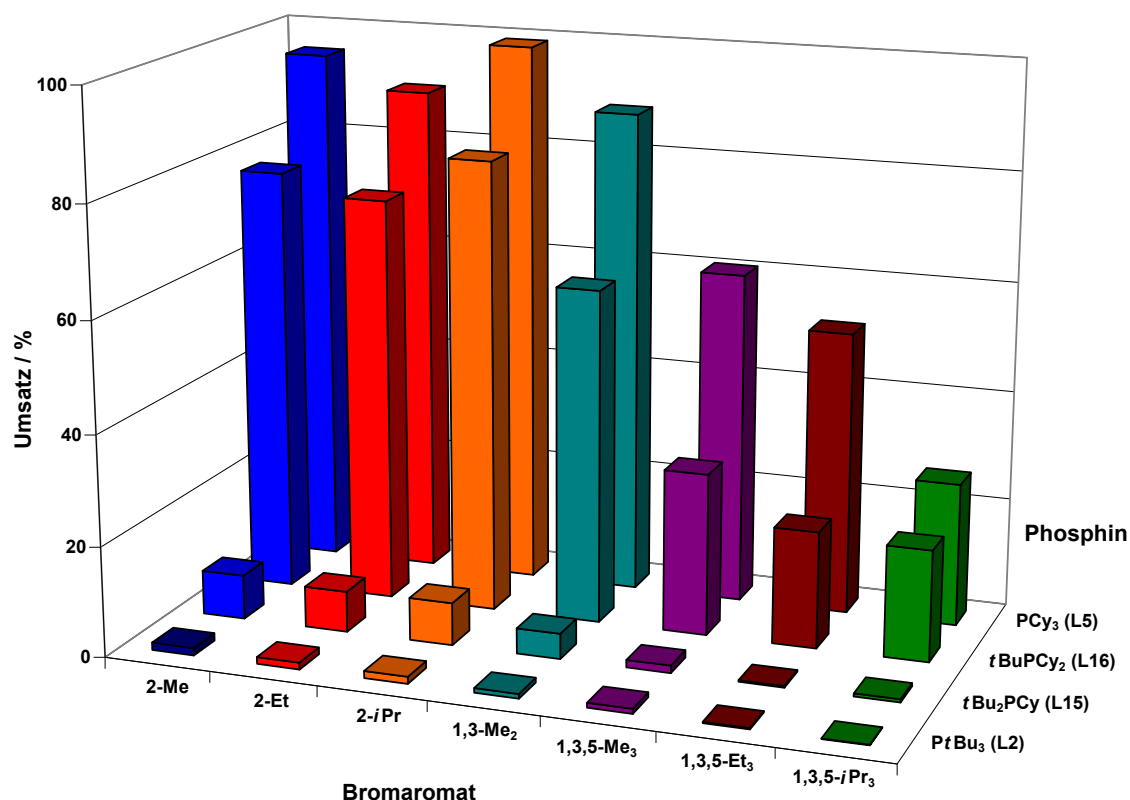


Abbildung 4.27 – Darstellung der Endumsätze für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten und 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** mit vier Phosphin-Liganden nach dreieinhalbständiger Reaktionszeit.

In der abschließenden Bewertung dieser Screening-Serie ist **L5** eindeutig der Vorzug gegenüber **L16** zu geben, da beide Reaktionen im praktischen Laboralltag eine chromatographische Aufreinigung der Produkte erfordern. Trotz der verstärkten Nebenproduktbildung verläuft die Reaktion für sterisch stark belastete Substrate im Falle von **L5** deutlich schneller, was in präparativer Hinsicht primär eine Abtrennung zwischen dem Dimerisierungs- und Kupplungsprodukt bedingt. Da im Falle von **L15** nach der gleichen Zeitspanne zwar etwas weniger 1,3-Enin gebildet wird, aber dafür umso mehr Edukt vorhanden ist, erweitert sich das primäre Trennproblem so auf mindestens drei Komponenten. Tabelle 4.10 stellt die einzelnen erzielten Umsätze dar.

	<b>2-Me</b>	<b>2-Et</b>	<b>2-<i>i</i>Pr</b>	<b>2,6-Me<sub>2</sub></b>	<b>2,4,6-Me<sub>3</sub></b>	<b>2,4,6-Et<sub>3</sub></b>	<b>2,4,6-<i>i</i>Pr<sub>3</sub></b>
<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	1.4%	1.2%	1.3%	0.9%	0.9%	0.2%	<0.1%
<b><i>t</i>Bu<sub>2</sub>PCy L15</b>	8.1%	7.5%	7.8%	4.6%	1.4%	0.3%	0.6%
<b><i>t</i>BuPCy<sub>2</sub> L16</b>	77.2%	73.7%	82.2%	60.7%	29.5%	21.3%	20.3%
<b>PCy<sub>3</sub> L5</b>	95.3%	89.6%	99.1%	88.2%	60.5%	51.6%	26.1%

Tabelle 4.10 – Erzielte Umsätze in SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47** und vier Katalysatorkomplexen nach dreieinhalbständiger Reaktionszeit.

---

#### 4.3.3.6. Schlussfolgerungen aus den *ortho*-Sterik Screenings

---

Nach der Auswertung von 140 unterschiedlichen SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen mit systematisch variierten stereoelektronischen Parametern lassen sich die nachfolgend aufgeführten Thesen aufstellen:

1. „Die Natur des Acetylens bestimmt die Wahl des Phosphins.“

Die Screening-Reaktionen haben gezeigt, dass für jede Kupplungsreaktion eine ideale Phosphin-Alkin-Kombination existiert, die zu besonders effizienten Substratumwandlungen führt. Insbesondere der Vergleich der katalytischen Leistungsfähigkeit der Palladium-Komplexe von *t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** und PCy<sub>3</sub> **L5** zeigt, dass die Ursache der katalytischen Aktivität von Palladium-Phosphin-Komplexen im fein ausbalancierten Wechselspiel zwischen dem sterischen Anspruch des Alkins und des Phosphin-Liganden zu suchen ist. Offensichtlich erweisen sich bestimmte Phosphin-Liganden als besonders günstig für bestimmte Substratkombinationen. Eine effiziente Umsetzung unsubstituierter Alkine erfordert dementsprechend sperrige Phosphin-Liganden, wohingegen Alkine mit moderatem sterischen Anspruch am besten mit vergleichsweise kleineren Palladium-Phosphin-Komplexen gekuppelt werden.

Darüber hinaus wird in SONOGASHIRA-Reaktionen mit moderat sterisch anspruchsvollen Substituenten am Alkin im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetylen eine Beschleunigung der Produktbildung festgestellt. Dieser sterische Effekt wird allerdings nur dann beobachtet, wenn die zunehmende sterische Belastung am Alkin durch zunehmend kleinere Kegelwinkel am Phosphin-Liganden ausgeglichen werden kann. Der reaktionsbeschleunigende Effekt ist möglicherweise auf eine zunehmend gehinderte side-on Koordination des Alkins an den Katalysatorkomplex zurückzuführen.<sup>[218]</sup>

Bei sehr sperrigen Substituenten am Alkin wie beispielsweise Isopropylgruppierungen werden hingegen zwei gegenläufige Effekte beobachtet. Im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetylen führt die gehinderte side-on Koordination sterisch anspruchsvoller Alkine an den katalytisch aktiven Palladium-Phosphin-Komplex einerseits zu schnelleren Produktbildungsgeschwindigkeiten. Ein hoher sterischer Anspruch des Alkins hemmt jedoch andererseits den Teilschritt der Transmetallierung und verursacht auf diese Weise verminderte Produktbildungsraten. Aus diesem Grunde verlaufen SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen mit voluminösen Substituenten am Alkin wie 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzol **46** zwar schneller als mit dem unsubstituierten Phenylacetylen **2**, jedoch langsamer als mit sterisch moderat belasteten Alkinen wie 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45**. Unter Berücksichtigung der in den Kapiteln 4.3.3.1 - 4.3.3.5 vorgestellten idealen Palladium-Phosphin-Komplexe ergibt sich so die in Abbildung 4.28 aufgeführte Abfolge bezüglich der jeweiligen Produktbildungsgeschwindigkeiten:

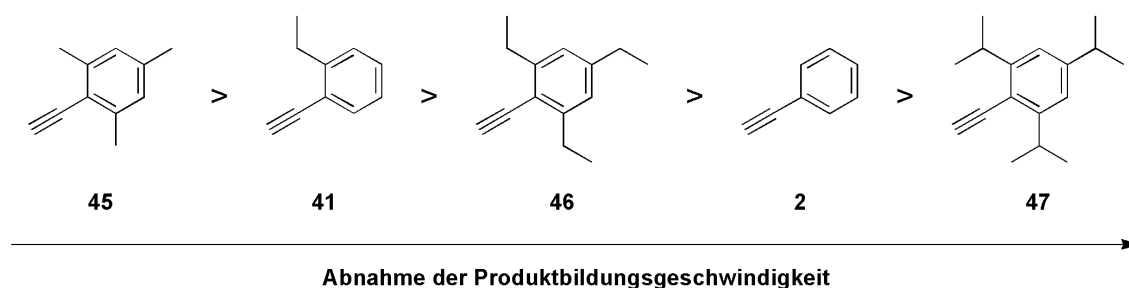


Abbildung 4.28 – Reaktivitätsreihenfolge aromatischer Alkine in SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen.

2. „Die sterischen Eigenschaften des Bromaromaten sind für den Verlauf der Kupplungsreaktion von untergeordneter Bedeutung.“

Aus den durchgeführten Experimenten geht klar hervor, dass die Produktbildung in der Reihe der einfachsubstituierten Arylbromide in allen Fällen vergleichbar schnell verläuft. Dessen ungeachtet ist es jedoch offensichtlich, dass sterische Substituenteneffekte in der Reihe der 1,3,5-substituierten Bromaromaten bei wachsender sterischer Belastung ( $R = \text{Et}$ ,  $i\text{Pr}$ ) einen größeren Einfluss auf den Verlauf der Reaktion ausüben und zunehmend langsamere Produktbildungsgeschwindigkeiten hervorrufen. Bei den kleinen Phosphinen sind die Unterschiede in den Umsatz-Zeit-Kurven zwischen den 1,3,5-substituierten Bromaromaten jedoch weniger stark ausgeprägt als bei den voluminösen Phosphin-Liganden.

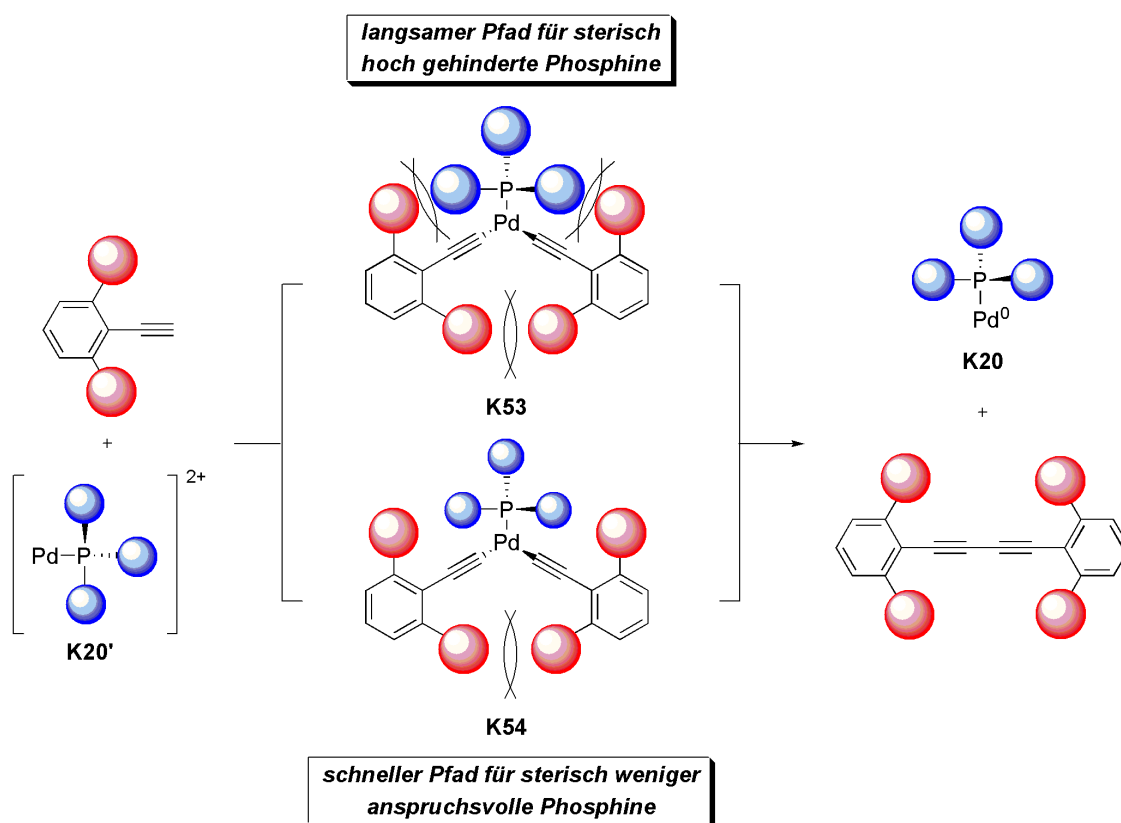
3. „Die Natur des Bromaromaten bestimmt die Katalysatormenge.“

Die von Alkylsubstituenten ausgeübten elektronischen Effekte erweisen sich als bedeutsamer für den Ausgang der Kupplungsreaktion als deren sterische Effekte. Mit steigendem Substitutionsgrad am Bromaromaten beobachtet man bei allen untersuchten Kupplungsreaktionen eine ausgeprägte Abnahme der Produktbildungsgeschwindigkeiten. Als maßgebliche Ursache für die beobachteten Reaktivitätsdifferenzen konnte ein zunehmender Elektronenreichtum der Arylbromide identifiziert werden. Die im Vergleich zu 2-Brom-1,3-dimethylbenzol langsameren Produktbildungsgeschwindigkeiten von 2-Brom-1,3,5-trimethylbenzol sind signifikant und lassen sich nur mit einem elektronischen Effekt der Alkylsubstituenten begründen. Aufgrund der vorwiegend elektronischen Ursache in der Abnahme der Produktbildungsgeschwindigkeiten zwischen ein- und mehrfachsubstituierten Bromaromaten kann somit anhand des Substitutionsgrades eine optimale Katalysatorbeladung abgeschätzt werden. Für die Umsetzung zwei- und mehrfach alkylierter Arylbromide wird jeweils mehr Katalysator benötigt als für die Kupplung der einfach alkylierten Substrate.



4. „Das Auftreten von Initiierungsperioden ist mit dem sterischen Anspruch des Acetylens korrelierbar.“

Der Einsatz zunehmend sperriger Alkine führt zu zunehmend langen Initiierungsperioden. Mit steigendem Substitutionsgrad am Alkin verlängert sich für jeden untersuchten Katalysatorkomplex die benötigte Anlaufzeit, mit der die Produktbildung erfolgt. Diese Abhängigkeit ist vermutlich auf die zunehmend gehinderte Koordinationsfähigkeit des Alkins an das katalytisch aktive Zentralmetall zurückzuführen, wenn die Größe der Alkylgruppen nahe dem Substitutionszentrum zunimmt. Bei voluminösen Phosphin-Liganden führt die in Schema 4.14 dargestellte ungünstige Wechselwirkung bei großen Alkinen zu einer verzögerten Bildung der entsprechenden  $L_nPd(CCR)_2$ -Komplexe **K53** und folglich zu einer langsameren Bildung der katalytisch aktiven  $Pd(0)$ -Spezies **K20**. Im Falle einer hohen sterischen Belastung am Acetylen ist die Bildung des  $LPd(CCAr)_2$ -Komplexes **K53** stark gehemmt, was zu einer langsamen Freisetzung des katalytisch aktiven  $Pd(0)$ -Komplexes **K20** führt. Im Umkehrschluss verläuft die Bildung von **K20** schneller, wenn diese repulsiven Wechselwirkungen zwischen Phosphin und Alkin durch kleinere Liganden minimiert werden (vgl. Schema 4.14, **K54**).



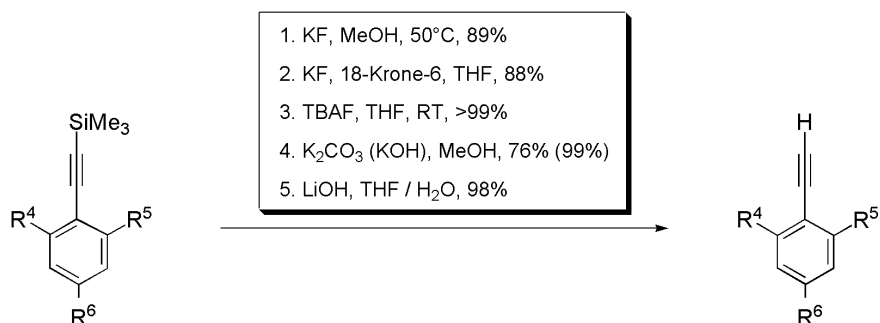
Schema 4.14 – Veranschaulichung der Hemmung einer Katalysatoraktivierung im Initiierungsschritt zu **K20** durch ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen einem Palladium(II)-Phosphin-Komplex **K20'** und zweier an den Katalysatorkomplex gebundener Alkine (**K53** und **K54**).

---

Die letztgenannte These wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Katalysereaktionen innerhalb einer Alkin-Reihe ähnliche Initiierungszeiten aufweisen. Die Initiierungsdauer der Katalysatoren konnte über die im Zuge der Katalysatorreduktion entstehenden 1,3-Butadiene abgeleitet werden. Deren Bildung erfolgt zu Beginn der Reaktion, wobei die Menge der 1,3-Butadiene über die Dauer der Katalyse konstant unter einem Prozent bleibt. Da der Start der eigentlichen Katalyse innerhalb einer Acetylen-Reihe für alle Bromaromaten zum gleichen Zeitpunkt erfolgt, scheint die Initiierungsperiode unabhängig von der Natur der Bromaromaten zu verlaufen und somit primär eine Funktion des Alkins zu sein. Diese zögerliche Bereitstellung an aktivem Pd(0)-Katalysator scheint die Hauptursache für die beobachteten Initiierungsperioden in SONOGASHIRA-Reaktionen mit *ortho*-sterisch variablen Alkinen zu sein.

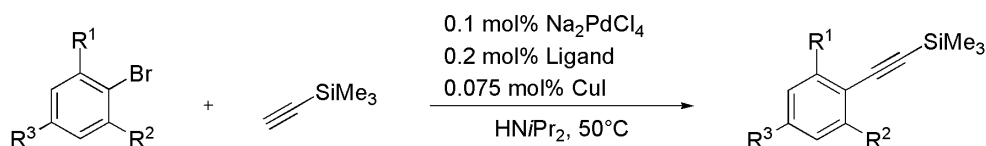
#### 4.3.3.7. Screening-Reaktionen der Trimethylsilylacetylen-Serie

Ein vom praktischen Standpunkt aus betrachtet wichtiges SONOGASHIRA-Substrat stellt Trimethylsilylacetylen (TMSA) dar, da dieses häufig als monofunktionales Acetylen-Surrogat in der organischen Synthesechemie eingesetzt wird. Nach erfolgter Kupplung lässt sich das silylgeschützte Acetylen bequem mit fluoridhaltigen Reagenzien oder unter basischen Bedingungen entschützen, was einen einfachen Zugang zu komplexen und hochsubstituierten Alkinen ermöglicht (Schema 4.15).<sup>[104; 219]</sup>



Schema 4.15 – Varianten zur Abspaltung der Schutzgruppe in TMS-geschützten Alkinen.

Darüber hinaus warf der ausgesprochene sterische Anspruch von TMSA nach den Resultaten der vorherigen Untersuchungen naturgemäß die Frage auf, welcher der ausgewählten Palladium-Phosphin-Komplexe sich für die Umsetzung dieses Substrats am besten eignet (Schema 4.16).



Schema 4.16 – MS-7×1-Screening-Reaktionen mit Trimethylsilylacetylen (TMSA). R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> vgl. Schema 4.5, Ligand = L5, L16, L15 und L2.

In diesen Untersuchungen mussten substratbedingt einige Änderungen sowohl in der experimentellen Durchführung als auch in der Datenaufbereitung vorgenommen werden. Zum einen wurde, bedingt durch den niedrigen Siedepunkt von TMSA bei 53°C, entgegen der vorherigen Screening-Reaktionen die Reaktionstemperatur von 80°C auf 50°C gesenkt, um den Verdampfungsverlust an Trimethylsilylacetylen während der Probenahme möglichst gering zu halten. Zum anderen konnte in den anfänglich durchgeführten Screening-Reaktionen eine längere Initiierungsperiode ähnlich zu 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol 47 mit später moderater Produktbildung festgestellt werden. Diese ist allerdings nicht auf mangelnde Aktivität der einzelnen Katalysatorkomplexe oder der geringeren Reaktionstemperatur zurückzuführen, sondern vielmehr das Resultat einer Folgereaktion im Zuge der Probenvorbereitung für die gaschromatographische Analytik. Um ein exaktes zeitliches Abbild der Leistungs-

fähigkeit von Katalysatoren zu erhalten und beispielsweise Kenngrößen wie TON oder TOF bestimmen zu können, muss der Katalysator sofort nach der Probenahme inaktiviert werden. Diese „Quenchen“ erfolgt durch Verdünnen eines Aliquots mit einem Überschuss an Methanol. Überraschend war anfangs das Auftauchen von exakt doppelt so vielen wie zu erwartenden Peaks in einem Retentionsbereich, der normalerweise den Kupplungsprodukten zuzuordnen ist. Durch Retentionszeitvergleich und analytische Untersuchungen mit nativen und aufdotierten GC-Proben konnte als verantwortliche Ursache eine Artefaktbildung im Verlauf der Probenvorbereitung identifiziert werden. Die Silylgruppe wird durch das basische Reaktionsmedium teilweise abgespalten, so dass neben den eigentlichen silylierten Kupplungsprodukten auch die partiell entschützten Alkine in den Gaschromatogrammen detektiert werden. Aus diesem Grunde wurde der Umsatz in diesem Fall über die Abnahme der Peakflächenverhältnisse der jeweiligen Bromaromaten und einem neuen internen Standard (Mesitylen) bestimmt. Analog zu den vorigen Screening-Reihen zeigt sich auch bei den Kupplungsreaktionen mit Trimethylsilylacetylen eine ausgeprägte Reaktivitätsabstufung der einzelnen Palladium-Komplexe. Der mit Abstand aktivste Katalysatorkomplex stellt Pd/**L16** dar, mit dem sich binnen sechs Stunden die ein- und zweifach substituierten Bromaromaten bei moderaten Reaktionstemperaturen mit Ausbeuten von 41 - 70% funktionalisieren lassen. Auffällig ist auch in dieser Serie die sehr lange Initiierungsperiode, die der Katalysator zur vollständigen Aktivierung durchlaufen muss. Diese ist vermutlich einer Kombination aus niedriger Reaktionstemperatur und den sterischen Eigenschaften des Alkins geschuldet (vgl. Abbildung 4.29).

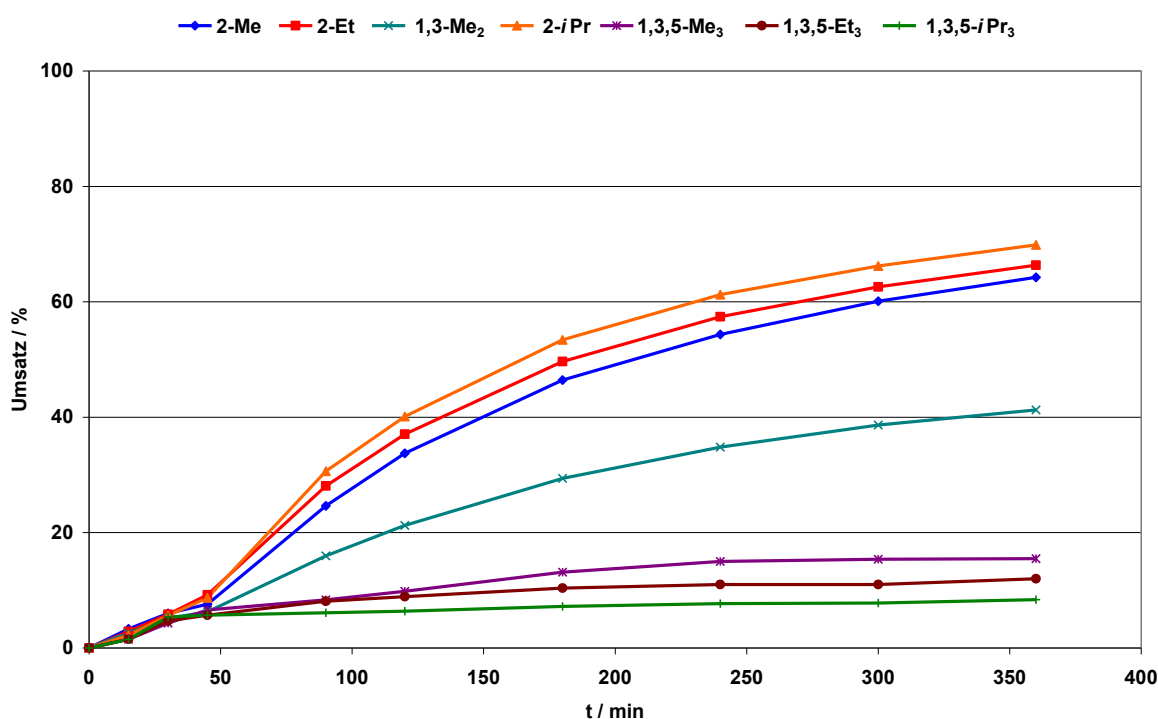


Abbildung 4.29 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/**L16** im MS-7x1-Screen mit TMSA.

Weder die besonders sperrigen **L2** und **L15**, noch der kleinste Phosphin-Ligand **L5** zeigen in dieser Serie eine nennenswerte katalytische Aktivität. Die Umsätze liegen in beiden Fällen nach vierstündiger Reaktionszeit für alle Bromaromaten deutlich unter zehn Prozent. Auch in dieser Screening-Serie zeigt sich deutlich, dass die Ursache der katalytischen Aktivität von Palladium-Phosphin-Komplexen im fein ausbalancierten Wechselspiel zwischen dem sterischen Anspruch des Alkins und des Phosphin-Liganden liegt. Der Vergleich zwischen  $t\text{BuPCy}_2$  **L16** und  $\text{PCy}_3$  **L5** zeigt eine signifikante Reaktivitätsdifferenz, obwohl sich die Kegelwinkel der beiden Liganden um lediglich vier Grad unterscheiden. Im Gegenzug weisen die Palladium-Komplexe von  $t\text{Bu}_2\text{PCy}$  **L15** trotz eines verglichen mit **L16** um nur vier Grad größeren Kegelwinkels eine deutlich verringerte katalytische Aktivität auf. Auch hier führen kleine Änderungen an den sterischen Parametern der untersuchten Palladium-Phosphin-Komplexe zu drastischen Unterschieden in der katalytischen Leistungsfähigkeit, wobei günstige sterische Voraussetzungen am Phosphin-Liganden und dem Alkin eine klare Präferenz für Pd/**L16** schaffen (siehe Abbildung 4.30).

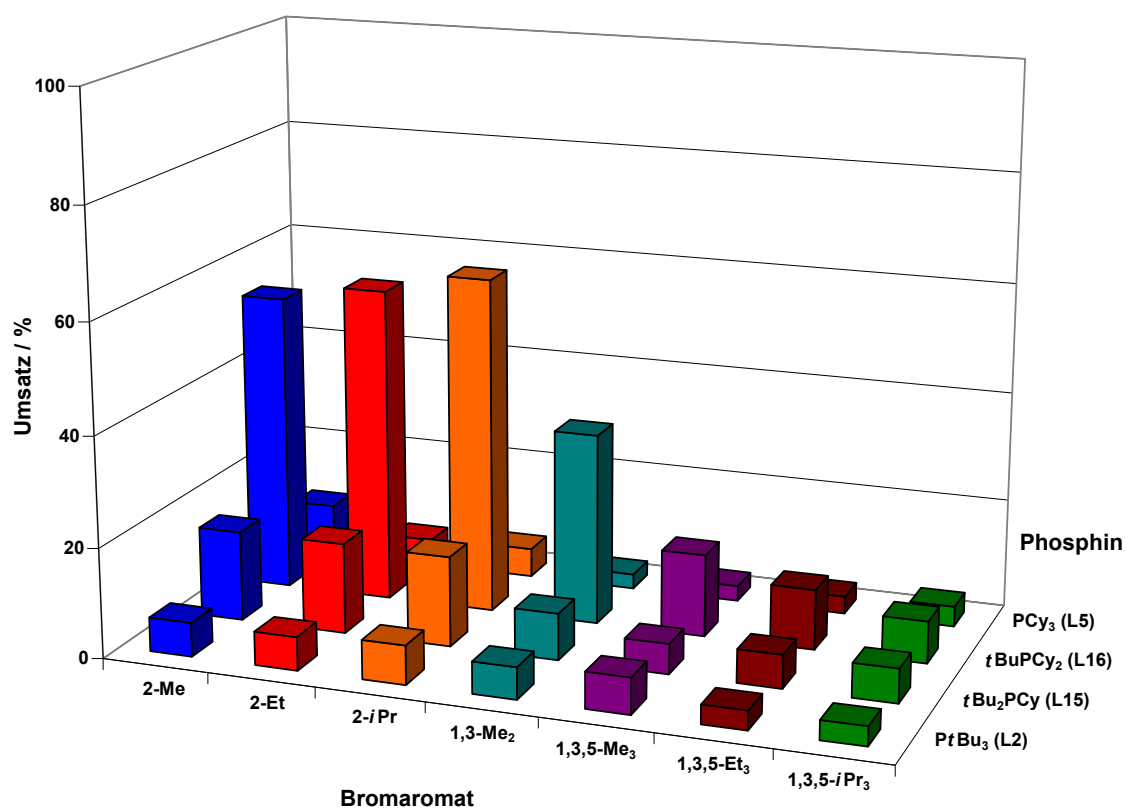


Abbildung 4.30 – Erreichte Endumsätze nach 240 Minuten in der TMSCH-Serie mit vier Phosphin-Liganden.

Die Resultate der Trimethylsilylacetylen-Serie bestätigen die in den vorigen abgeleitete Schlussfolgerung, nach der optimale Phosphin-Alkin-Kombinationen für SONOGASHIRA-Reaktionen existieren. Für die Trimethylsilylacetylen-Serie sind die erzielten Umsätze der einzelnen Katalysatorkomplexe in Tabelle 4.11 dargestellt.

	<b>2-Me</b>	<b>2-Et</b>	<b>2-<i>i</i>Pr</b>	<b>2,6-Me<sub>2</sub></b>	<b>2,4,6-Me<sub>3</sub></b>	<b>2,4,6-Et<sub>3</sub></b>	<b>2,4,6-<i>i</i>Pr<sub>3</sub></b>
<b>PtBu<sub>3</sub> L2</b>	6.2%	6.1%	7.1%	5.8%	6.6%	3.5%	3.5%
<b><i>t</i>Bu<sub>2</sub>PCy L15</b>	16.4%	16.5%	16.4%	8.5%	5.5%	6.1%	6.2%
<b><i>t</i>BuPCy<sub>2</sub> L16</b>	54.3%	57.4%	61.2%	34.8%	15.0%	11.0%	7.7%
<b>PCy<sub>3</sub> L5</b>	9.3%	4.8%	5.3%	2.7%	2.8%	3.2%	3.7%

Tabelle 4.11 – Erzielte Umsätze in SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen sieben Bromaromaten mit TMSA und vier Katalysator-komplexen nach vierstündiger Reaktionszeit.

---

#### 4.3.4. Der Einfluss elektronischer Faktoren in Alkinen, Bromaromaten und Phosphinen

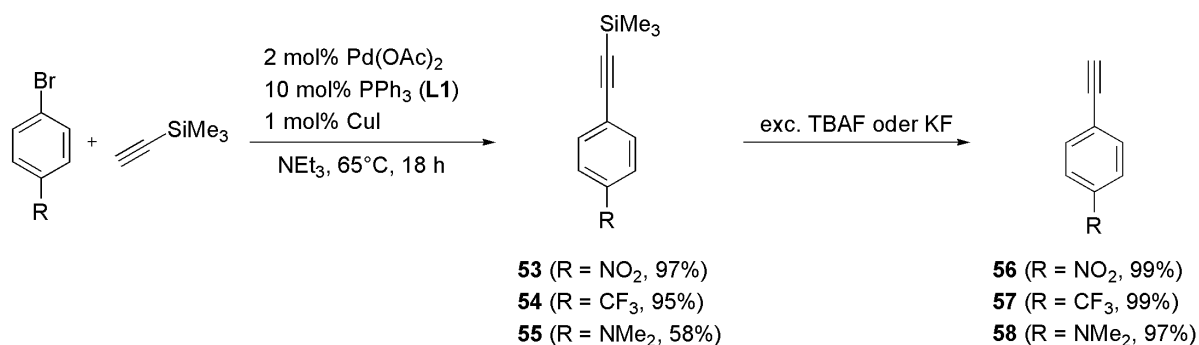
---

Wie bereits eingangs der Dissertation erwähnt sind elektronische Substituenteneinflüsse seitens der Halogenaromaten experimentell bereits hinreichend untersucht und dokumentiert. Im Allgemeinen gilt, dass elektronenarme Bromaromaten besonders reaktive Substrate in Kreuzkupplungsreaktionen darstellen (vgl. Kapitel 2.2.1).<sup>[36]</sup> Der Einfluss der elektronischen Natur der Alkine auf den Verlauf der Reaktion ist indes weitaus weniger gut untersucht. Da auf diesem Gebiet offenbar noch erheblicher Forschungsbedarf besteht, soll der Inhalt dieses Kapitels den generellen Einfluss von elektronischen Faktoren auf den Verlauf der SONOGASHIRA-Reaktion näher behandeln.

Um die Auswirkungen des elektronischen Substitutionsmusters am Alkin auf den Verlauf der Reaktion zu ermitteln, wurden Kupplungen von elektronisch variablen *para*-substituierten Alkinen mit Brombenzol **35** als elektronisch neutralem Kupplungspartner sowie PtBu<sub>3</sub> **L2** als Ligand durchgeführt und die entsprechenden Umsatz-Zeit-Kurven bestimmt (Kapitel 4.3.4.1). Im Anschluss daran werden die Einflüsse von elektronischen Faktoren in Bromaromaten und Phosphinen auf die Gesamtreaktion diskutiert (Kapitel 4.3.4.2). In den sich anschließenden Untersuchungen werden unterschiedliche, jedoch zum gleichen Kupplungsprodukt führende Reaktionen vergleichend gegenübergestellt (Kapitel 4.3.5). Diese Experimente sollen Fragestellungen in retrosynthetischer Hinsicht klären, ob sich bestimmte Substitutionsmuster an den Reaktionspartnern für eine Kupplungsreaktion besonders eignen. Mit Hilfe der erkannten Zusammenhänge werden anschließend geeignete Bedingungen für SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen aromatischen Alkinen bzw. Trimethylsilylacetylen und *ortho*-substituierten Bromaromaten abgeleitet, die als eine konkrete Orientierungshilfe für eine gegebene synthetische Problemstellung zu verstehen sind (Kapitel 4.3.6).

#### 4.3.4.1. Der elektronische Einfluss in Alkinen auf die Gesamtreaktion

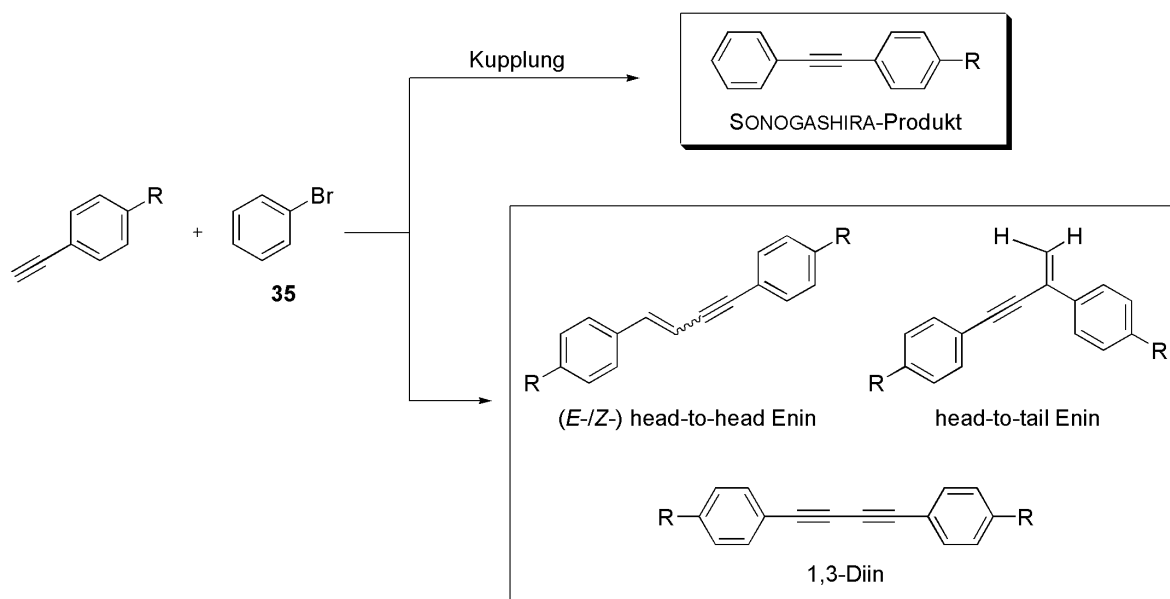
Zur Bestimmung des elektronischen Einflusses von unterschiedlich substituierten Alkinen auf die Gesamtreaktion wurden vier sich in ihren elektronischen Eigenschaften unterscheidende aromatische Acetylene untersucht. Als elektronisch variable Alkine wurden zunächst Phenylacetylen **2** sowie dessen *para*-substituierten Derivate 4-Ethynlnitrobenzol **56**, 4-Ethynyltrifluortoluol **57**, 4-Ethynyltoluol **59** sowie 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin **58** ausgewählt, um sterische Wechselwirkungen auszuschließen. Die Herstellung der vergleichsweise kostspieligen Alkine **56** und **57** erfolgte nach bereits publizierten Synthesevorschriften.<sup>[220-221]</sup> 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin **58** wurde in Modifikation einer Literaturvorschrift synthetisiert.<sup>[222]</sup> 4-Ethynyltoluol **59** wurde analog zu der in Schema 4.2 beschriebenen Methode aus 4'-Methylacetophenon dargestellt. Die allgemeine Route zu den Acetylenen **56** - **58** ist in Schema 4.17 dargestellt.



Schema 4.17 – Synthetischer Zugang zu den Alkinen **56** - **58**.

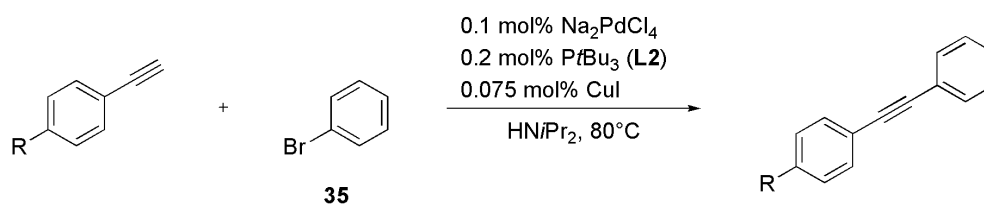
Für die Untersuchungen hinsichtlich der von Substituenten in *para*-substituierten Alkinen ausgeübten elektronischen Substituenteneffekte konnte die Multisubstrat-Screening Strategie nicht angewendet werden. Die Reaktionen der MS-[1] × [n]-Screenings mit einem Halogenaromaten führen statt zu den zu erwartenden Tolanen zusätzlich zu variabel anteiligen Dimerisierungsprodukten. Abgesehen von der aufwändigen chromatographischen Trennung aller einzelnen Komponenten erwies sich die parallel zur Kupplung ablaufende Bildung der Dimerisierungsprodukte mit fortschreitender Reaktionsdauer als äußerst problematisch und führte in den MS-[1] × [n]-Screens letztlich zu insgesamt nicht reproduzierbaren Ergebnissen. Das akzeptorsubstituierte 4-Ethynlnitrobenzol **56** erwies sich darüber hinaus in den anfänglich durchgeführten Screening-Reaktionen unter den Reaktionsbedingungen als nur partiell in Diisopropylamin löslich, so dass dieses zugegebenermaßen höchst interessante Substrat in den nachfolgenden Evaluierungen unberücksichtigt blieb. Die möglichen Permutationen der aus der head-to-tail- und head-to-head- Dimerisierung resultierenden Produkte sind der Übersicht halber in Schema 4.18 dargestellt.





Schema 4.18 – Parallel zur Kreuzkupplung ablaufende Dimerisierungsreaktionen von *para*-substituierten Alkinen in MS-[1]×[n]-Screenings. R = CF<sub>3</sub> (**57**) H (**2**), Me (**59**) und NMe<sub>2</sub> (**58**).

Aus diesem Grunde wurden die Untersuchungen hinsichtlich des elektronischen Einflusses in Einzelsubstrat-Reaktionen durchgeführt. Als Modellsystem wurde in diesem Falle der Standard-Ligand Tri-*tert.*-butylphosphin **L2** gewählt, da aufgrund der fehlenden *ortho*-Substitution an beiden Kupplungspartnern keine ungünstigen sterischen Wechselwirkungen in den Screening-Reaktionen zu erwarten waren. Aufgrund der hinlänglich bekannten Aktivitäten von Pd/**L2** in Kupplungsreaktionen mit elektronisch variablen Halogenaromaten war es interessant zu wissen, in welcher Art und Weise sich analoge Substitutionen am Alkin auf die Reaktion mit elektronisch neutral substituiertem Brombenzol auswirken. Folglich wurde das Substitutionsmuster der Alkine von stark elektronenziehend nach stark elektronendonierend verändert (siehe Schema 4.19).



Schema 4.19 –Einzelsubstrat-Reaktionen von vier Alkinen [R = CF<sub>3</sub> (**57**) H (**2**), Me (**59**) und NMe<sub>2</sub> (**58**)] mit Brombenzol **35**.

Um potentielle Substituenteneffekte bereits zu Beginn der Reaktion zu erfassen wurden die Probenahmeintervalle auf zwei Minuten reduziert. Anhand der Umsatz-Zeit-Kurve für die vier Alkine **2** und **57** - **59** zeigt sich eindeutig, dass elektronendonierende Gruppen am Alkin einen verlangsamenden Effekt auf die Reaktion ausüben (Abbildung 4.31).

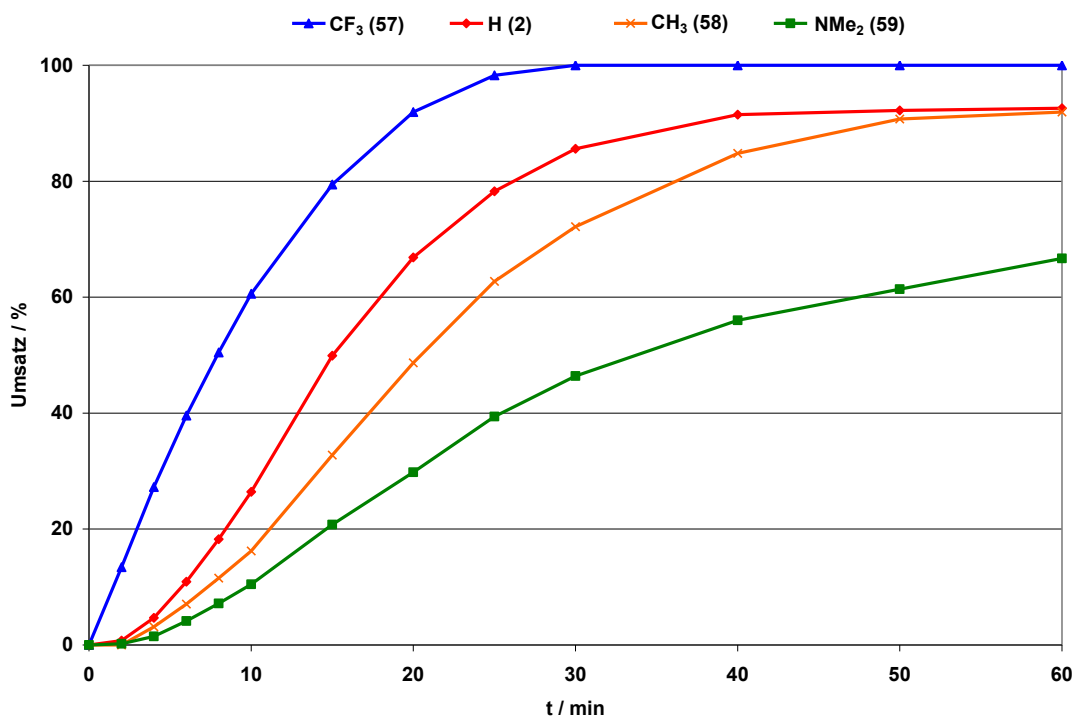


Abbildung 4.31 – Mittleres Umsatz-Zeit-Profil für Pd/L2 in Einzelsubstrat-Reaktionen zwischen Brombenzol **35** und vier elektronisch unterschiedlich substituierten Alkinen.

Aus den in Abbildung 4.31 dargestellten Auftragungen ist ersichtlich, dass das elektronenärmste Alkin in dieser Serie, 1-Ethynyl-4-trifluormethylbenzol **57**, mit nahezu quantitativen Ausbeuten am schnellsten zum gewünschten Produkt umgesetzt wird. Mit zunehmendem Donorcharakter der Substituenten verlaufen die Reaktionen zunehmend zögerlicher. Interessanterweise wird mit Blick auf das elektronische Substitutionsmuster am Nucleophil in der chemischen Literatur über diametrale Effekte bei anderen Kreuzkupplungsvarianten berichtet.

Beispielsweise beschreiben NORRBY et al. im Zusammenhang mit der HECK-Reaktion, dass elektronendonierende Substituenten in *para*-substituierten Styrolderivaten die Reaktion leicht beschleunigen, wohingegen akzeptorsubstituierte Styrolderivate zu geringeren Produktbildungsgeschwindigkeiten führen.<sup>[223]</sup> Umgekehrt bewirken akzeptorsubstituierte Boronsäuren in SUZUKI-Reaktionen mit Aryltosylaten eine, verglichen mit elektronenreichen Substraten, höhere Bildungsrate für die Reaktionsprodukte, was von MONTEIRO et al. dahingehend gedeutet wird, dass die Transmetallierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Verlauf der Katalyse darstellen könnte.<sup>[224]</sup>

Wie in Kapitel 2.3.2 bereits diskutiert wurde der Einfluss von elektronisch unterschiedlich substituierten Alkinen auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> **K16** an Iodbenzol bereits von JUTAND untersucht. Sie berichtet über ein Gleichgewicht zwischen aktivem und nicht-reaktivem side-on Komplex, wobei dieses Gleichgewicht durch Alkinzugabe in Richtung der unreaktiven side-on koordinierten Spezies verschoben werden kann. Besonders elektronenarme Alkine

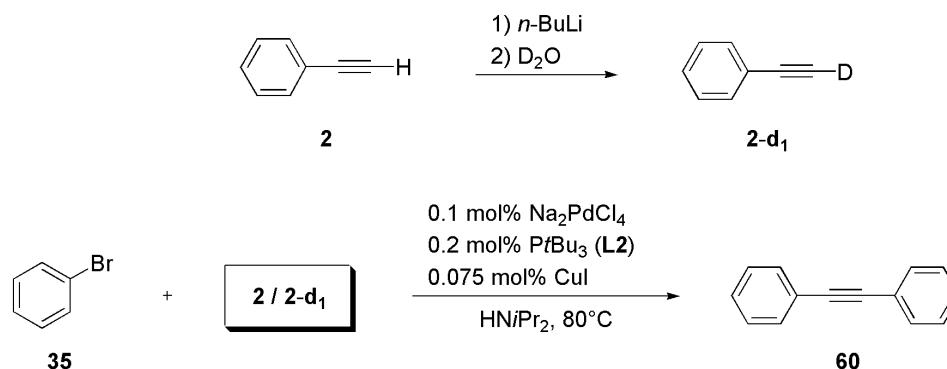
---

weisen eine hohe Affinität zu Pd(0)-Komplexen auf und hemmen die oxidative Addition durch die Blockade des aktiven Zentrums damit besonders. Für Bromaromaten stellt die oxidative Addition aber nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalysezyklus dar. Eine Blockade des katalytisch aktiven Metallzentrums führt in der Summe deshalb zu schnelleren Reaktionen, da sich die Teilreaktionsgeschwindigkeiten durch diesen scheinbar negativen Einfluss einander annähern.<sup>[134]</sup>

HAMMETT-Korrelationsstudien von MÅRTENSSON et al., die hierfür als Modellreaktion die kupferfreie SONOGASHIRA-Reaktion zwischen unterschiedlich *para*-substituierten Arylacetylenen mit 4-Iodobenzotrifluorid und einem Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>/AsPh<sub>3</sub>-Katalysator untersuchten, ergaben jedoch Hinweise auf unterschiedliche Mechanismen, mit denen die Produkte gebildet werden. Welcher Reaktionspfad eingeschlagen wird, hängt dabei von der elektronischen Struktur des Alkins ab. Bei elektronenreichen Alkinen ist der favorisierte Reaktionspfad die langsame Bildung eines kationischen Palladium-Alkin-Komplexes, der in Folge eines Iodid-Amin-Austausches generiert wird. Für elektronenarme Alkine schlagen sie einen Reaktionspfad vor, dessen Schlüsselschritt die Bildung eines anionischen Komplexes darstellt. Dieser wird durch die Deprotonierung des am Palladium koordinierten Alkins generiert. Gestützt wird dieser Vorschlag mit einem beobachteten kinetischen Isotopeneffekt bei elektronenarmen Alkinen, deren terminales Alkynylproton durch ein Deuteriumatom ausgetauscht wurde.<sup>[225]</sup> Des Weiteren lässt sich eine bevorzugte Produktbildung mit elektronendefizitären Alkinen potentiell auf die erhöhte Acidität des Alkynylprotons zurückführen. Stehen Akzeptorgruppen in Konjugation zur Dreifachbindung, so wird der saure Charakter des Alkynylprotons verstärkt, was zu schnelleren Aktivierungen bei elektronenarmen Alkinen und, *vice versa*, zu langsameren Initiierungsreaktionen bei elektronenreichen Alkinen führen sollte.

Die Kurven zeigen darüber hinaus analog zu den Experimenten der Sterik-Reihe unterschiedlich ausgeprägte Initiierungsperioden, welche in diesem Falle jedoch statt auf sterische Effekte ausschließlich auf die elektronische Natur des Alkins zurückzuführen sind. Je stärker elektronendonierend sich der Charakter eines Substituenten erweist, desto ausgeprägter tritt die Initiierungsperiode in Erscheinung.

Zur weiteren Klärung der beobachteten Reaktivitätsdifferenzen zwischen elektronenarmen und elektronenreichen Alkinen wurde eine Deuteriummarkierung am Alkynyl-Kohlenstoffatom von **2** angebracht und Kupplungsreaktionen zwischen Phenylacetylen **2** und Brombenzol **35** sowie in analoger Weise mit dem deuterierten Substrat **2-d<sub>1</sub>** durchgeführt (siehe Schema 4.20).



Schema 4.20 – SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen zwischen **35** und **2** bzw. **2-d<sub>1</sub>** mit Pd/**L2**.

Sofern die Schlussfolgerungen von MÅRTENSSON et al. zutreffen, sollten sich die Reaktionsgeschwindigkeiten aufgrund eines kinetischen Isotopeneffekts in analoger Weise unterscheiden. Da sich beim Austausch von Wasserstoff nach Deuterium die reduzierte Masse verdoppelt, sollte bei einem primären kinetischen Isotopeneffekt aufgrund der Wurzelabhängigkeit im Ausdruck für die reduzierte Masse bei 1-Deuterophenylacetylen **2-d<sub>1</sub>** eine Verlangsamung der Produktbildungsgeschwindigkeit um mindestens den Faktor 1.4 zu beobachten sein, falls die Deprotonierung des Alkins geschwindigkeitsbestimmend ist. Für das beschriebene System  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3 / \text{AsPh}_3$  wurden die Geschwindigkeitskonstanten für Kupplungsreaktionen zwischen 4-Iodobenzotrifluorid und den Alkinen **2**, **56** und **58** sowie ihren deuterierten Analoga **2-d<sub>1</sub>**, **56-d<sub>1</sub>** und **58-d<sub>1</sub>** bestimmt und ein Verhältnis von annähernd zwei für  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  erhalten.

Der gemittelte Verlauf der beiden durchgeführten Kupplungsreaktionen ist in Abbildung 4.32 dargestellt. Auf den ersten Blick betrachtet unterscheiden sich die Kurven bereits rein visuell deutlich voneinander. Aus dem Quotient aus den Steigungen von Phenylacetylen **2** und 1-Deuterophenylacetylen **2-d<sub>1</sub>** im linearen Bereich der entsprechenden Umsatz-Zeit-Kurven wurde analog zur Publikation von MÅRTENSSON et al. ein Verhältnis von zwei für  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  erhalten. Der Wert des ermittelten Quotienten liegt damit durchaus in der Größenordnung eines primären kinetischen Isotopeneffekts. Dieses mit veröffentlichten Ergebnissen übereinstimmende Resultat untermauert damit die Hypothese, dass bei SONOGASHIRA-Reaktionen mit Bromaromaten die Deprotonierung des Alkins und damit verbunden die Bildung des Alkynyl-Nucleophils sich als entscheidender Faktor für effektive Kupplungsreaktionen erweisen könnte. Ein weiteres Indiz für diese Vermutung stellt die bereits in Kapitel 2.3.2 vorgestellte Erkenntnis dar, nach der die oxidative Addition nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Kupplung von Bromaromaten darstellt.<sup>[134]</sup>

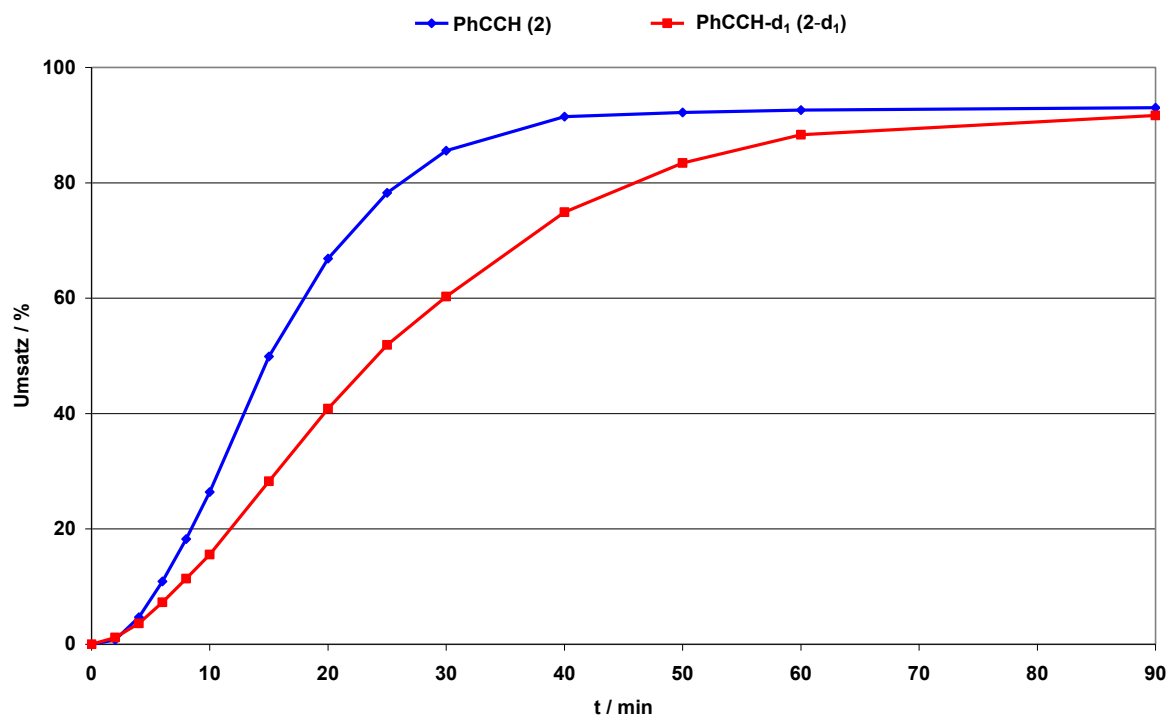
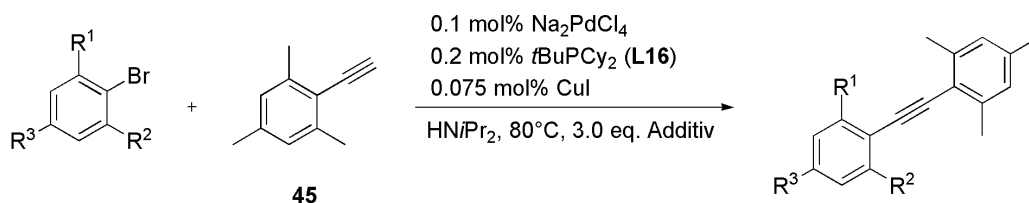


Abbildung 4.32 – Vergleich der gemittelten Umsatz-Zeit-Kurven in der Kupplungsreaktion zwischen Brombenzol **35** und **2** (blaue Kurve) sowie **2-d<sub>1</sub>** (rote Kurve) mit Pd/L<sub>2</sub>.

Ermutigt durch das aus den Experimenten mit **2** und **2-d<sub>1</sub>** erhaltene Ergebnis ergab sich somit als direkte Fragestellung, ob der Einsatz von stärkeren Basen die Bereitstellung des Alkynyl-Nucleophils und somit die Produktbildungsgeschwindigkeit generell fördern. Genau dies könnte möglicherweise der Grund für das Auftreten der acetylenabhängigen Initiierungsperioden bei den Screening-Reaktionen sein. Daher wurde zur Klärung dieser Hypothese als Testsubstrat das sterisch moderat anspruchsvolle Mesitylacetylen **45** ausgewählt und mit dem für dieses Substrat am besten geeigneten Phosphin *t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** in einem MS-7×1-Screen Kupplungsreaktionen mit unterschiedlichen Basenzusätzen durchgeführt. Wie bereits in Kapitel 4.3.3.3 beschrieben zeigt 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen bei allen untersuchten Katalysatorkomplexen eine moderate, wenngleich deutlich erkennbare Initiierungsperiode. Als Additive wurden hierbei Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Natriumamylat, KO<sup>t</sup>Bu sowie LDA eingesetzt (siehe Schema 4.21).



Schema 4.21 – MS-7×1-Screen zwischen **45** und sieben Bromaromaten mit unterschiedlichen Basenzusätzen. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> vgl. Schema 4.5.

---

Doch entgegen der Erwartung zeigt sich selbst mit der stärksten Base dieser Reihe LDA keine verstärkte Produktbildung bzw. Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit. Vielmehr werden verstärkt Nebenreaktionen beobachtet, deren Ausmaß mit der Basenstärke zu korrelieren scheint. Mit den stärkeren Basen LDA und KOtBu wurden die Acetylen-Dimerisierungsprodukte in größerer Menge als mit den vergleichsweise schwächeren Basen Cäsiumcarbonat oder Natriumamylat gebildet. Dieses Resultat ergänzt die publizierten Ergebnissen von NOLAN et al., die einen Zusammenhang zwischen der Dimerisierungsneigung terminaler Alkine und der Natur der verwendeten Base herstellen.<sup>[215]</sup> Im Falle von Cäsiumcarbonat kann die vernachlässigbare Nebenproduktbildung zusätzlich auf die schlechte Löslichkeit der anorganischen Base in dem verwendeten organischen Lösemittel zurückgeführt werden. Ob die Deprotonierung des Alkins in Kupplungsreaktionen mit Arylbromiden geschwindigkeitsbestimmend ist, ließ sich somit leider nicht zweifelsfrei klären. Einerseits weisen die Experimente mit 1-Deuterophenylacetylen **2-d<sub>1</sub>** und dem undeuterten Pendant **2** darauf hin, dass die Bildung des Nucleophils den langsamsten Elementarschritt im Katalysezyklus darstellen könnte. Andererseits sollten stärkere Basen im Falle der Richtigkeit dieser Theorie die Gesamtreaktion beschleunigen, was jedoch nicht beobachtet wird. In der Gesamtbetrachtung lässt sich die Hypothese mit experimentellen Daten nicht weiter erhärten, da der von stärkeren Basen ausgeübte, potentiell begünstigende Einfluss auf die Bereitstellung des Nucleophils von den Nebenreaktionen der Alkine überlagert wird.

Eine von ESPINET et al. durchgeführte DFT-Studie über den Einfluss elektronisch variabler Olefine auf die reduktive Eliminierung zeigt jedoch, dass akzeptorsubstituierte Alkene zwar einerseits die oxidative Addition behindern, jedoch andererseits die reduktive Eliminierung beschleunigen können.<sup>[226]</sup> Nach den von JUTAND veröffentlichten Ergebnissen verlaufen Kupplungsreaktionen umso effektiver, je näher die Geschwindigkeitskonstanten der Teilreaktionen beieinander liegen. Da die oxidative Addition im Falle der Bromaromaten aufgrund der niedrigen C(sp<sup>2</sup>)-Br-Bindungsenergie schnell verläuft und nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, führt ein side-on koordiniertes Alkin zu einer Verlangsamung dieser Teilreaktion. Auf diese Weise können sich die Teilreaktionsgeschwindigkeiten der oxidativen Addition und reduktiven Eliminierung einander annähern, was die bevorzugte Produktbildung mit elektronenarmen Alkinen erklären könnte.<sup>[134]</sup> Ihr Erklärungsansatz, nach dem die durch elektronenarme Alkine begünstigte Blockade des katalytisch aktiven Zentralmetalls in der Gesamtbetrachtung zu einer Annäherung der einzelnen Teilreaktionsgeschwindigkeiten und folglich zu einem effizienterem Reaktionsverlauf führt, erscheint daher im Vergleich zur experimentell nicht weiter zu untermauernden Hypothese von MÄRTENSSON et al. als wahrscheinlicher.

---

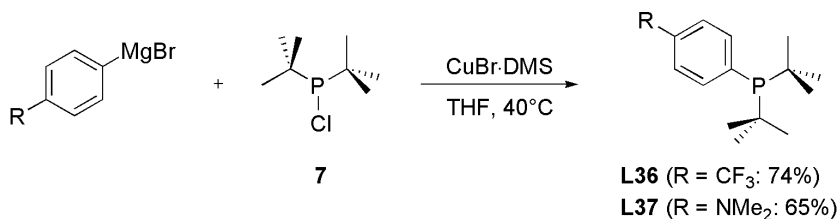
#### 4.3.4.2. Der elektronische Einfluss von Bromaromaten und Phosphinen

---

Die Screening-Reaktionen der Sterik-Serie haben gezeigt, dass die Reaktivitätsabnahme zwischen ein- und mehrfachsubstituierten Bromaromaten vornehmlich auf einen elektronischen Effekt beruht, wobei der Einfluss sterischer Faktoren am Bromaromaten von moderater Natur ist. Die strukturellen Gegebenheiten eines Acetylens erweisen sich dabei als maßgeblich für die Wahl eines optimalen Katalysatorkomplexes, was mutmaßlich auf die Existenz einer idealen sterischen Gesamtbelastung am Katalysatorkomplex zurückzuführen ist. Neben günstigen sterischen Voraussetzungen ist aber auch eine optimale elektronische Situation für eine effiziente Reaktion unabdingbar. Aufgrund der geringen Unterschiede in den Donorfähigkeiten der Phosphin-Liganden **L2**, **L15**, **L16** und **L5** kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Ursachen der Reaktivitätserhöhung in Kupplungsreaktionen zwischen sterisch anspruchsvollen Acetylenen und weniger voluminösen Phosphinen nicht ausschließlich im vermeintlich sterischen Wechselspiel zwischen Ligand und Alkin zu suchen sein könnte, sondern möglicherweise auch elektronische Faktoren sich für dieses beobachtete Phänomen als mitverantwortlich erweisen.

Um die aus den Sterik-Screenings abgeleiteten Schlussfolgerungen zunächst zu verifizieren, wurden daher als Kontrollexperimente Einzelsubstrat-Screening-Reaktionen zwischen den Regioisomeren *ortho*- und *para*-Bromtoluol mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** sowie elektronisch variablen Katalysatoren durchgeführt. Die Katalysatorkomplexe sollten dabei trotz unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften einen absolut identischen sterischen Anspruch aufweisen. Diese Experimente sollen eine Abschätzung des tatsächlichen Einflusses von *ortho*-sterischer Belastung am Bromaromaten ermöglichen. Die elektronische Variation am Phosphin dient der Überprüfung, ob eine positive Beeinflussung der Produktbildung von sterisch belasteten Acetylenen möglicherweise durch Veränderungen der Donoreigenschaften am Liganden erreicht werden kann. Die Anforderungen einer elektronischen Variabilität bei gleichzeitig identischen sterischen Voraussetzungen am Phosphor-Donor waren am einfachsten durch Einführung von *para*-substituierten aromatischen Gruppen in die Phosphin-Domäne zu realisieren, da mit diesem Substitutionsmuster keine Unterschiede in den sterischen Eigenschaften zwischen den Liganden zu erwarten waren. Obwohl der für die Substratkombination optimale Phosphin-Ligand **L16** lediglich eine *tert.*-Butyl-Gruppe aufweist wurden die Screenings mit Phosphinen durchgeführt, welche zwei *tert.*-Butyl-Gruppen besitzen. Wie in Kapitel 4.3.3.3 beschrieben wirkt sich die Präsenz zweier *tert.*-Butylgruppen am Phosphin zwar ungünstig auf Kupplungsreaktionen mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** aus (vgl. Abbildung 4.19, links). Gerade diese nicht optimale Substrat-Phosphin-Kombination sollte aber zu genügend langsamen Reaktionen führen, in denen elektronische und sterische Auswirkungen auf die Gesamtreaktion am deutlichsten in Erscheinung treten. Zu diesem Zweck wurden die einfach aufgebauten Phosphine **L36** und **L37** analog zu der in

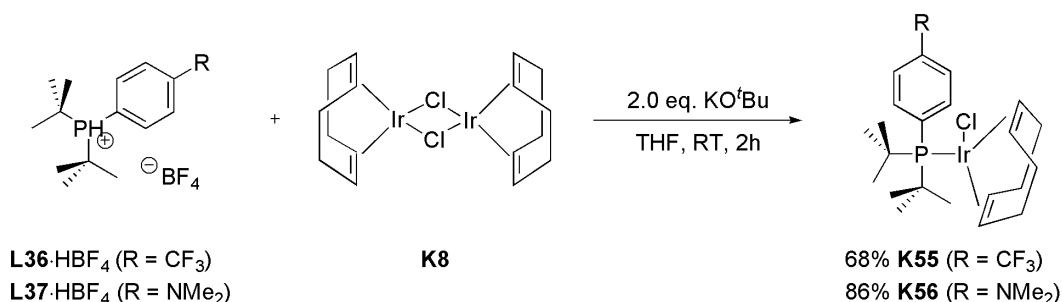
Schema 4.6 skizzierten Route aus Chloro-di-*tert*.-butylphosphin **7** und den entsprechenden Magnesiumorganylen synthetisiert (siehe Schema 4.22).



Schema 4.22 – Synthese der elektronisch variablen Phosphin-Liganden **L36** und **L37**.

Der Vergleich der in der Literatur beschriebenen Kegelwinkel für PPh<sub>3</sub> **L1** und Tri-*p*-tolylphosphin **L38** ergibt für beide Liganden einen identischen Wert von 145°. Aus dem ebenfalls literaturbekannten TOLMAN-Winkel für *t*Bu<sub>2</sub>PPh **L39** von 170° können somit die sterischen Eigenschaften von **L36** und **L37** in analoger Weise abgeleitet werden.<sup>[49]</sup> Die berechneten Kegelwinkel für **L36** - **L37** sind mit einem Wert von 170° mit dem von PCy<sub>3</sub> **L5** identisch.

Zur Bestimmung der Donoreigenschaften der Phosphine **L36** und **L37** wurden die entsprechenden Iridium-Phosphin-cod-Komplexe **K55** - **K56** durch Deprotonierung der jeweiligen Phosphoniumsalze mit KO<sup>t</sup>Bu und der darauffolgenden Umsetzung mit [ClIr(cod)]<sub>2</sub> **K8** synthetisiert (siehe Schema 4.23).<sup>[58]</sup> Der zweikernige Iridium-Komplex **K8** wurde nach einer bereits publizierten Synthesevorschrift dargestellt.<sup>[227]</sup>



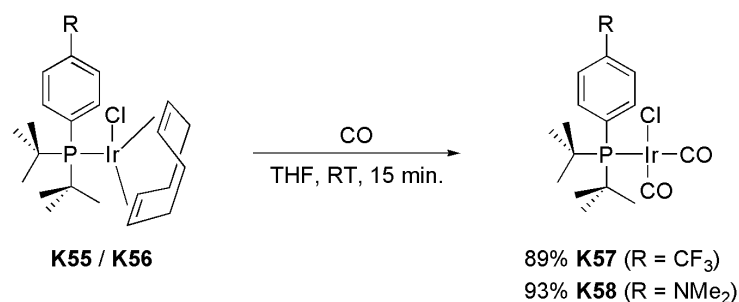
Schema 4.23 – Synthese der Iridium-Phosphin-Komplexe **K55** und **K56**.

Die resultierenden Komplexe wurden als orangefarbene Feststoffe isoliert und cyclovoltammetrisch vermessen. Jedoch ließen sich leider bei keinem der hergestellten Komplexe **K55** - **K56** die Halbstufenpotentiale elektrochemisch bestimmen, da kein reversibler Redoxprozess zu beobachten war. Bei beiden Komplexen sind zusätzliche Wellen zu erkennen, woraus sich vermuten lässt, dass die hergestellten Komplexe in Lösung potentiell rasch ablaufenden Zersetzungsprozessen unterliegen könnten.



Diese Vermutung wird durch NMR-spektroskopische Untersuchungen erhärtet. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der entsprechenden Komplexverbindungen **K55** - **K56** finden sich stets drei Signale, welche aufgrund ihrer Lage dem komplexgebundenen Liganden, dem freien Phosphin sowie dem entsprechenden Phosphinoxid zugeordnet werden können. Die Bildung dieser Signale lässt sich möglicherweise durch eine erhöhte Dissoziationsneigung der Komplexe **K55** - **K56** in polaren organischen Lösemitteln wie Dichlormethan oder Chloroform erklären.

Aus diesem Grunde wurden die Iridium-Phosphin-Komplexe **K55** - **K56** in die korrespondierenden Carbonylkomplexe  $[\text{ClIr}(\text{CO})_2\text{L}]$  **K57** - **K58** überführt.<sup>[228]</sup> Dies erfolgt durch Substitution des labilen, bidentaten Cyclooctadienyl-Liganden durch zwei Carbonyl-Liganden infolge des Einleitens von gasförmigen Kohlenstoffmonoxid in eine etherische Lösung der Komplexe **K55** und **K56** (Schema 4.24).



Schema 4.24 – Synthese der Carbonyl-Komplexe **K57** und **K58** aus **K55** (R = CF<sub>3</sub>) bzw. **K56** (R = NMe<sub>2</sub>).

Die auf diese Weise erhaltenen Komplexe **K57** und **K58** wurden klassisch mit Hilfe der IR-Spektroskopie untersucht. Mit der von CRABTREE entwickelten Methode, das arithmetische Mittel zwischen den beiden charakteristischen  $\nu_{\text{CO}}$ -Streckschwingungsbanden im Bereich von 1900 und 2100 cm<sup>-1</sup> zu bilden, wurde für die beiden Carbonylkomplexe **K57** - **K58** gemäß Gleichung 7 der TEP berechnet. Für den akzeptorsubstituierten Komplex **K57** wurde der TEP zu 2058.6 cm<sup>-1</sup> bestimmt, die Differenz zum donorsubstituierten Komplex **K58** beträgt mit einem Wert von 2051.8 cm<sup>-1</sup> rund sieben Wellenzahlen. Anhand der erhaltenen IR-spektroskopischen Daten lässt sich somit eindeutig belegen, dass **L37** im Vergleich zu **L36** tatsächlich den wesentlich stärkeren Phosphordonor darstellt. Abbildung 4.33 gibt eine graphische Einordnung von **L36** und **L37** in die Reihe bekannter Phosphin-Liganden.<sup>[49]</sup>

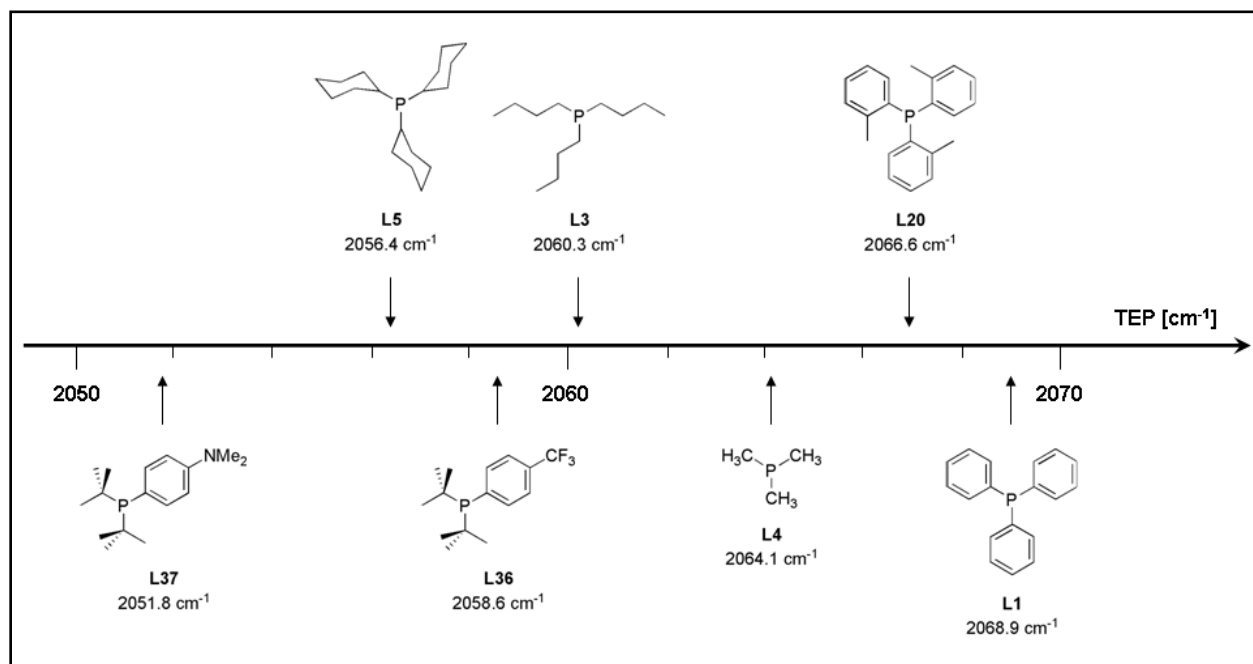
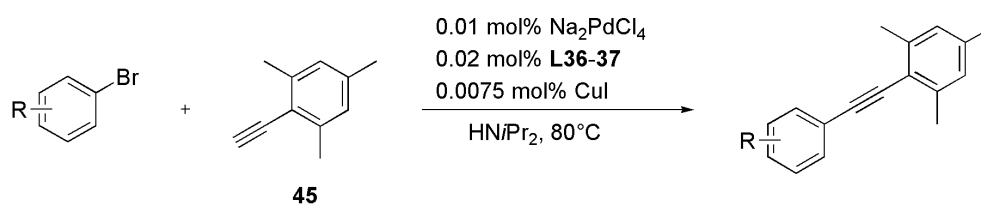


Abbildung 4.33 – Vergleich der synthetisierten Phosphine **L36** und **L37** mit einer Auswahl literaturbekannter Phosphin-Liganden.

Die Palladium-Komplexe von **L36** und **L37** wurden zunächst in der Reaktion von *ortho*- und *para*-Bromtoluol mit 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** als Substrat eingesetzt, um das Ausmaß des sterischen Einflusses von Alkylsubstituenten nahe des Substitutionszentrums abschätzen zu können. Zur sicheren Erfassung dieser Effekte wurde die Katalysatorbeladung verglichen mit den vorigen Screening-Reaktionen auf 0.01 mol% reduziert (siehe Schema 4.25).



Schema 4.25 – Einzelsubstrat-Reaktionen zwischen Mesitylacetylen **45** und regioisomeren Arylbromiden (R = 2-Me, 4-Me) mit den Palladium-Komplexen von **L36** und **L37**.

Bei einer signifikanten Einflussnahme von sterischen Eigenschaften *ortho*-ständiger Substituenten am Bromaromaten auf den Reaktionsverlauf sollten sich die Produktbildungsgeschwindigkeiten zwischen Mesitylacetylen **45** und *ortho*- respektive *para*-Bromtoluol deutlich voneinander unterscheiden. Wie Abbildung 4.34 zeigt, ist jedoch offensichtlich das Gegenteil der Fall. Die Gegenwart einer *ortho*-ständigen Methylgruppe scheint kaum inhibierende Auswirkungen auf den Reaktionsverlauf zu haben, wie der Vergleich der jeweiligen Regioisomere zeigt. Zwar werden für *para*-Bromtoluol marginal schnellere Produktbildungsgeschwindigkeiten ermittelt, die sich jedoch in der Praxis als unbedeutend

erweisen. Dieses Ergebnis kann dahingehend gedeutet werden, dass der Raumbedarf von wenig bis moderat sterisch gehinderten Bromaromaten in unmittelbarer Nähe des Substitutionszentrums einen untergeordneten Einfluss auf den Reaktionsverlauf ausübt und die beobachteten Reaktivitäten hauptsächlich auf elektronische Einflüsse zurückzuführen sind. Somit kann in Übereinstimmung mit vorigen Experimenten bestätigt werden, dass sich der Einfluss von moderater sterischer Belastung wie im Falle der 2-substituierten Bromaromaten auf den Reaktionsverlauf als relativ gering erweist.

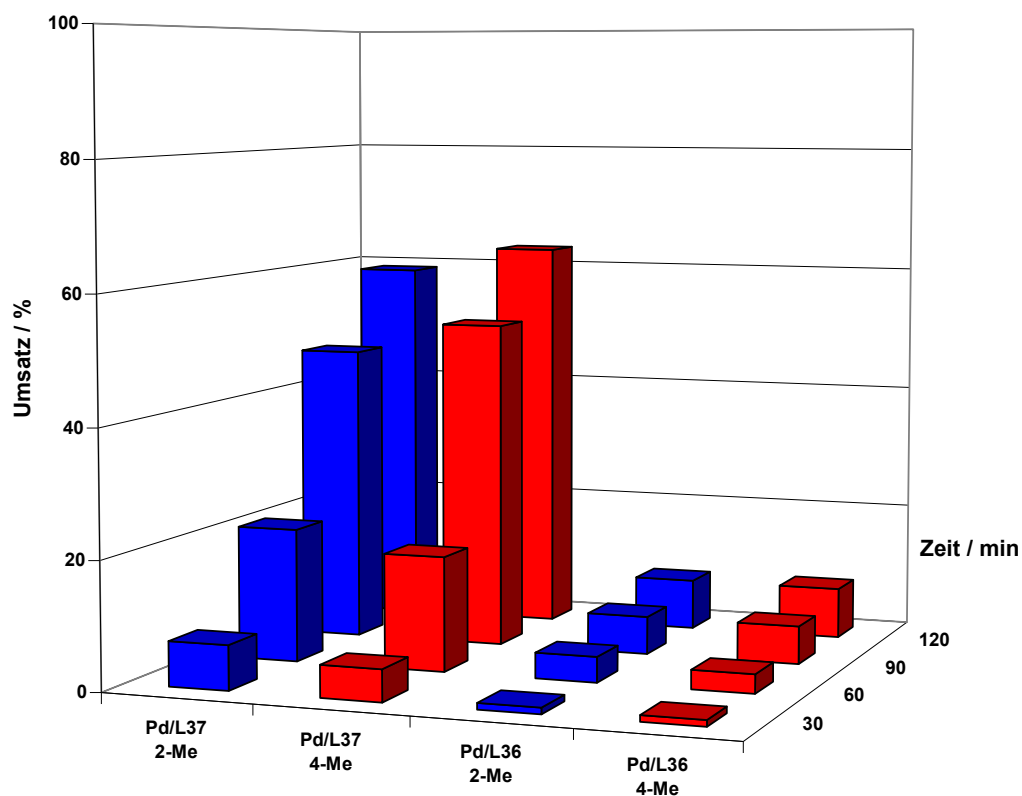


Abbildung 4.34 – Darstellung der erzielten Umsätze in SONOGASHIRA-Reaktionen zwischen regioisomeren Bromaromaten (R = 2-Me, 4-Me) und Mesitylacetylen **45** mit Pd/L36 und Pd/L37.

Die Ergebnisse stehen somit im absoluten Einklang mit vorigen Experimenten, in denen die Reaktivitätsdifferenzen zwischen ein- und mehrfach substituierten Bromaromaten ebenfalls einem vornehmlich elektronischen Effekt zugeschrieben wurde. Der mit Erhöhung des Substitutionsgrades einhergehende Reaktivitätsabfall innerhalb der Bromaromaten lässt sich somit in der Tat hauptsächlich auf den zunehmenden Elektronenreichtum zurückführen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sterik-Serien gewinnt der Einfluss sterischer Faktoren jedoch zunehmend an Bedeutung, wenn die Substituentengröße bei mehrfach *ortho*-alkylierten Bromaromaten zunimmt. Die Resultate entsprechen darüber hinaus den in der chemischen Literatur berichteten Tendenzen, nach denen die Bildung der Kupplungsprodukte mit Palladium-Komplexen von elektronenreichen Phosphinen deutlich schneller

erfolgt als mit elektronenarmen Liganden. Dies sei anschaulich an der Reaktion zwischen *para*-Bromtoluol und Mesitylacetylen **45** in Abbildung 4.35 dargestellt.

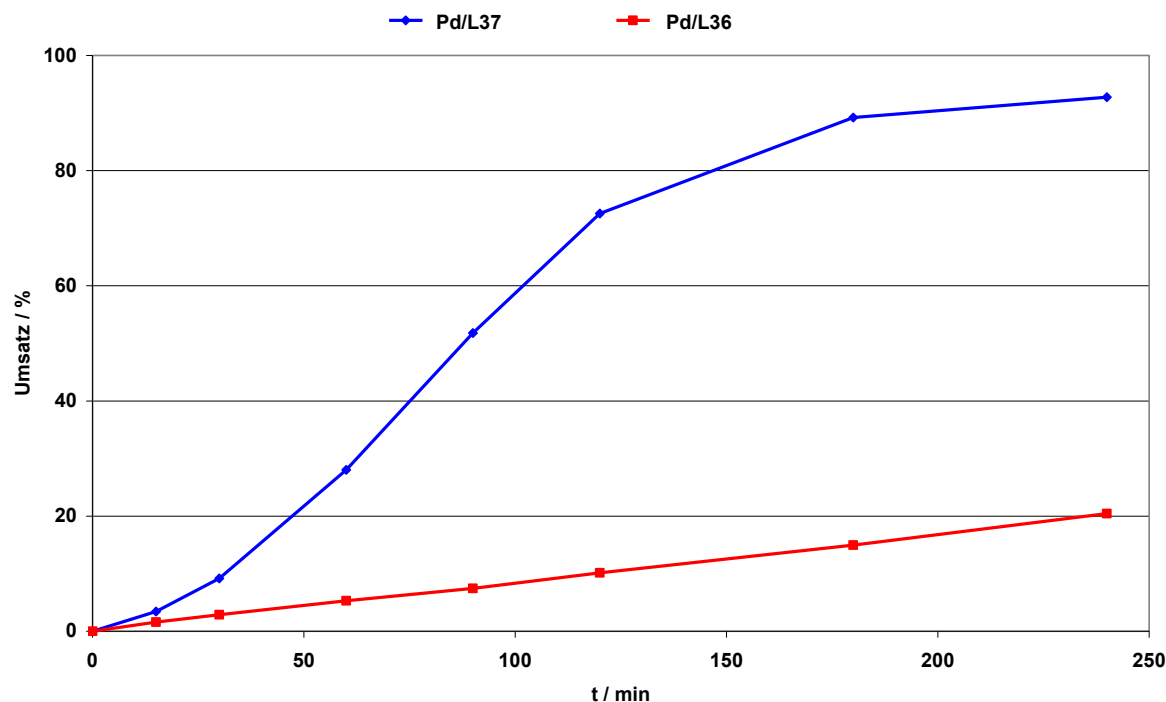
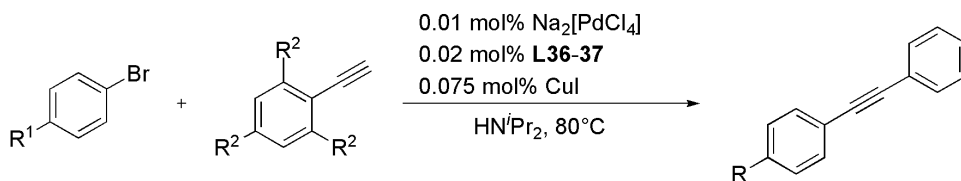


Abbildung 4.35 – Gemittelte Umsatz-Zeit-Kurven für die SONOGASHIRA-Reaktion zwischen 4-Bromtoluol und Mesitylacetylen **45** mit den Palladium-Komplexen von **L36** und **L37**.

Wie anhand Abbildung 4.35 ersichtlich, ist das elektronenärmere Phosphin **L36** in seiner Leistungsfähigkeit nicht nur signifikant schlechter als der donorsubstituierte Ligand **L37**, sondern zeigt auch ein gänzlich anderes Katalyseverhalten. Während die Produktbildung mit Pd/**L36** einem linearen Verlauf folgt, wird bei Pd/**L37** eine kurze Initiierungsperiode mit anschließend exponentiellem Verlauf beobachtet. Dieser bemerkenswerte Aktivitätsunterschied zwischen **L36** und **L37** wird augenscheinlich allein durch die unterschiedlichen elektronischen Ligandeigenschaften hervorgerufen.

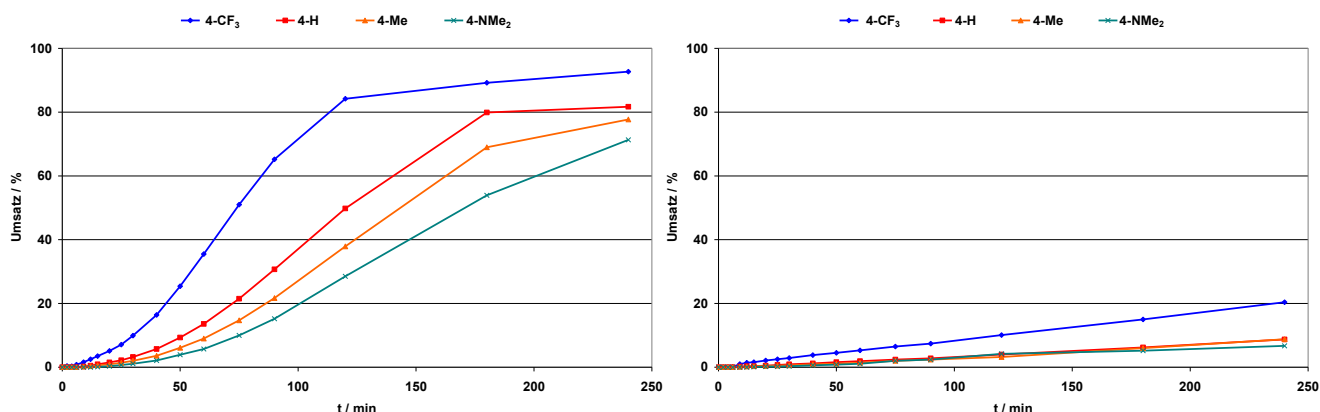
Die Ergebnisse der Experimente in Kapitel 4.3.3 haben suggeriert, dass eine effiziente Kupplung vor allem von dem idealen Wechselspiel aus den sterischen Eigenschaften des Liganden einerseits sowie denen des Alkins andererseits profitiert. Da der TEP für **L37** bei etwa  $2052\text{ cm}^{-1}$  und der für **L36** bei rund  $2059\text{ cm}^{-1}$  liegt, war nicht auszuschließen, dass die Ursache der in den Sterik-Untersuchungen gefundenen optimalen Phosphin-Alkin-Kombinationen möglicherweise auch in den unterschiedlichen Donorfähigkeiten der in Schema 4.5 dargestellten Phosphine liegt, da diese in Richtung des sterisch am wenigsten anspruchsvollen  $\text{PCy}_3$  **L5** stetig abnimmt. Um qualitativ zu untersuchen, ob sich die Leistungsfähigkeit von Katalysatoren bei der Kupplung elektronenreicher Alkine allein durch elektronische Variation des Phosphin-Liganden beeinflussen lässt, wurden daher zunächst MS-4×1-

Screening-Reaktionen mit Phenylacetylen **2** sowie 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** durchgeführt (Schema 4.26).



Schema 4.26 – MS-4×1-Screening-Reaktionen zwischen elektronisch variablen Bromaromaten ( $R^1 = \text{CF}_3, \text{H}, \text{Me}, \text{NMe}_2$ ) und Alkinen [ $R^2 = \text{H}$  (**2**), Me (**45**)] mit Pd/**L36** bzw. Pd/**L37**.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.36 zusammengefasst. Ähnlich zu den Screening-Reaktionen mit den Regioisomeren *ortho*- und *para*-Bromtoluol lassen sich auch in diesen Experimenten die in der Literatur beschriebenen allgemeinen Reaktivitätstendenzen reproduzieren. Die Palladiumkomplexe des elektronenreicheren Phosphin-Liganden **L37** sind hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit signifikant besser als Pd/**L36**. Die allgemeine Regel, nach der akzeptorsubstituierte Halogenaromaten die Reaktion beschleunigen, wird durch die beobachtete Reaktivitätsabfolge bestätigt. Elektronenarme Substrate erweisen sich als besonders reaktionsfreudig, wohingegen die elektronenreichen Arylbromide eine deutlich trägere Produktbildung zeigen. Auch in diesen Reaktionen zeigen sich Initiierungsperioden, deren Dauer hier jedoch zum Teil auch von der elektronischen Situation des Bromaromaten abhängig zu sein scheint (vgl. Abbildung 4.36, links).



Abbildungung 4.36 – Vergleich der Umsatz-Zeit-Profile aus den gemittelten MS-4×1-Screenings mit Phenylacetylen **2** und Pd/**L37** (links) bzw. Pd/**L36** (rechts). Arylbromide: 4-Brombenzotrifluorid (blau), Brombenzol (rot), 4-Bromtoluol (orange), 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (türkis).

Die nachfolgenden Experimente zeigen sehr deutlich, dass beide Palladiumkomplexe drastische Reaktivitätsverluste erfahren, wenn Mesitylacetylen **45** als Kupplungspartner zugegen ist. In diesen Kupplungsreaktionen ist die Aktivität beider Katalysatoren verglichen mit der Phenylacetylen-Serie um etwa die Hälfte reduziert, wobei die Reaktivitätsreihenfolge hinsichtlich der eingesetzten Bromaromaten unverändert bleibt (vgl. Abbildung 4.37).

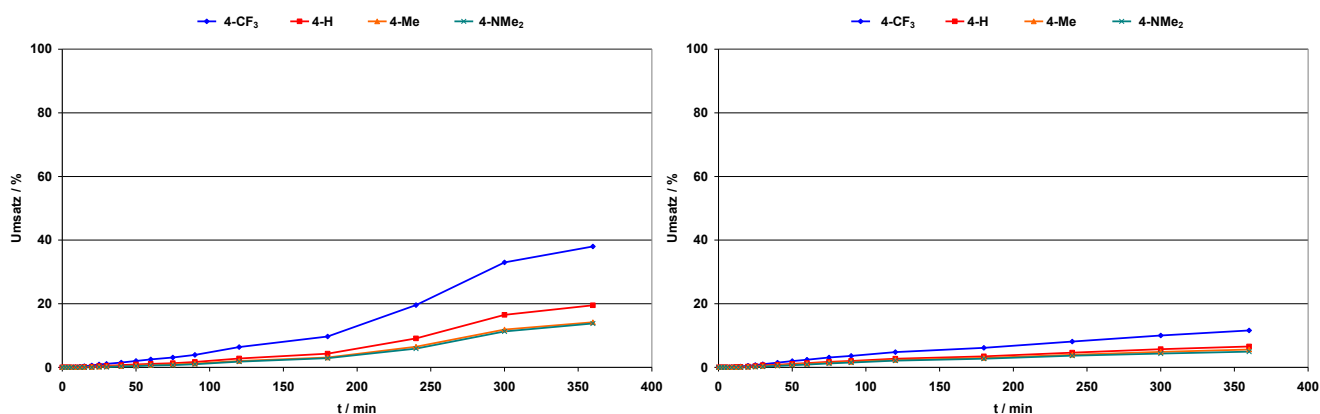


Abbildung 4.37 – Vergleich der Umsatz-Zeit-Profile aus den gemittelten MS-4×1-Screenings mit Mesitylacetylen **45** und Pd/**L37** (links) bzw. Pd/**L36** (rechts). Arylbromide: 4-Brombenzotrifluorid (blau), Brombenzol (rot), 4-Bromtoluol (orange), 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (türkis).

Auch hier zeigen sich Initiierungsperioden, die für beide Katalysatorkomplexe im Vergleich zu Phenylacetylen **2** länger andauern. Die Resultate der Sterik-Serie, die eine Abhängigkeit zwischen der Initiierungsdauer und sterischen Eigenschaften des Acetylens aufzeigen, werden damit qualitativ bestätigt. Es lässt sich festhalten, dass zwar auch im Falle von Mesitylacetylen die Palladium-Komplexe von **L37** aktivere Katalysatoren bilden, jedoch vermögen weder elektronenreiche noch elektronenarme Phosphin-Liganden die Katalyse mit *ortho*-alkylierten Alkinen zu beschleunigen. Der Vergleich beider Liganden zeigt, dass der elektronenreichere Phosphin-Ligand **L37** bei beiden untersuchten Acetylenen mit Palladium wesentlich aktivere Katalysatorkomplexe bildet. Die Tatsache, dass beim Übergang von Phenylacetylen **2** zu 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45** bei Betrachtung von **L37** keinerlei Aktivitätssteigerung, sondern vielmehr ein Verlust in der gleichen Größenordnung wie bei Pd/**L36** verzeichnet wird, spricht gegen eine elektronische Ursache für die beobachtete Aktivitätssteigerung in der Kombination zwischen sterisch anspruchsvollen und somit elektronenreicheren Acetylenen und elektronenärmeren Phosphinen. Zudem zeigt gerade der beim Übergang von Phenylacetylen **2** zu Mesitylacetylen **45** erfolgende dramatische Reaktivitätseinbruch bei den sterisch identischen Phosphinen **L36** und **L37**, dass entsprechende sterische Voraussetzungen gegeben sein müssen, damit eine Kupplungsreaktion möglichst effizient verläuft.

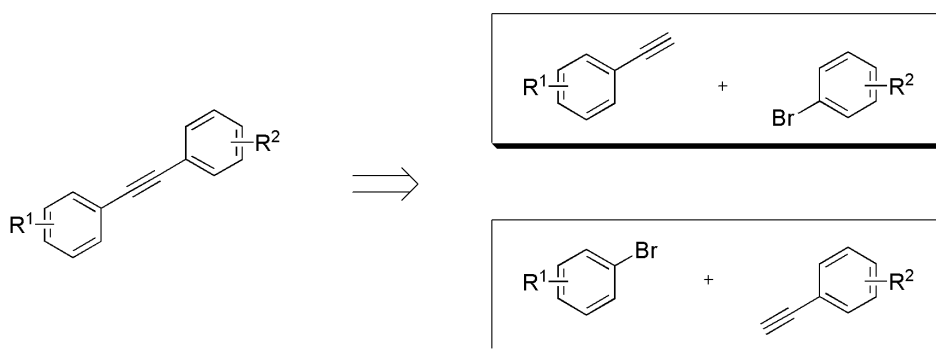
Der Grund für effektive SONOGASHIRA-Reaktionen muss daher hauptsächlich in optimalen sterischen Kombinationen zwischen Phosphin und der nucleophilen Kupplungskomponente liegen. Allgemein kann formuliert werden, dass elektronenreiche Phosphine unabhängig vom Substrat für die hohen Reaktivitäten der entsprechenden Palladium-Komplexe verantwortlich sind und elektronenarme Phosphine in Übereinstimmung mit Erkenntnissen aus mechanistischen Untersuchungen anderer Kreuzkupplungsvarianten grundsätzlich zu verminderten Produktbildungsraten führen. In der Summe betrachtet muss daher die allgemeine Grundregel, nach der Kreuzkupplungsreaktionen besonders

---

effizient mit voluminösen und elektronenreichen Katalysatorkomplexen verlaufen, präzisiert werden. Im Falle der SONOGASHIRA-Reaktion verlaufen Kupplungen besonders effizient, wenn zum einen möglichst elektronenreiche Phosphine eingesetzt werden und zum anderen eine optimale Kombination der sterischen Eigenschaften zwischen Phosphin und Alkin gegeben ist.

#### 4.3.5. Alternative Tolan-Synthesen: Routen zu unsymmetrischen 1,3-Diarylacetylenen

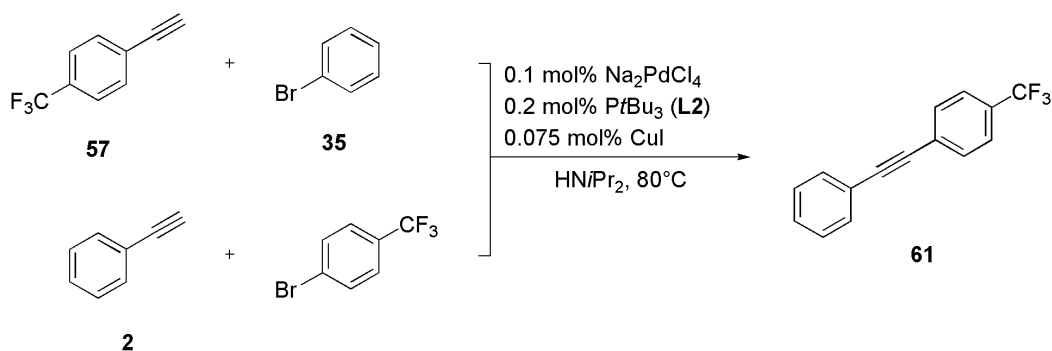
Basierend auf den in Kapitel 4.3.3 abgeleiteten Zusammenhängen zwischen Katalysatoraktivität und Natur des Alkins sowie der wichtigen qualitativen Erkenntnis, dass elektronendefizitäre Alkine ähnlich wie elektronenarme Arylbromide die Gesamtreaktion die SONOGASHIRA-Reaktion beschleunigen, ergeben sich weitere diskutabile Punkte mit Blick auf die Synthesepanung von SONOGASHIRA-Reaktionen. Da die Herstellung von unsymmetrischen Tolanen prinzipiell auf zweierlei Arten erfolgen kann stellt sich von einem synthetisch motivierten Standpunkt aus betrachtet natürlich die Frage, welche der zum gleichen Produkt führenden Routen die effizientere darstellt (Schema 4.27).



Schema 4.27 – Retrosynthetische Analyse von unsymmetrisch substituierten 1,3-Diarylacetylenen.  $R^1$  = EWG,  $R^2$  = EDG.

In diesem Kapitel sollen die Fragestellungen beantwortet werden, inwiefern die Gesamtreaktion durch elektronische und sterische Faktoren beeinflusst wird und ob gleiche Substituenten an unterschiedlichen Substraten zu unterschiedlich effizienten Reaktionen führen. Anhand der experimentellen Daten soll eine Priorisierung der reaktivitätsbeeinflussenden Faktoren erfolgen, die zur Formulierung optimaler Katalysator-Substrat-Kombinationen führt. Zur Beantwortung der ersten Frage wurde in ersten, zum Tolan **61** führenden Konkurrenzreaktionen überprüft, ob Reaktionen mit elektronenziehenden Substituenten am Acetylen oder Bromaromaten schneller verlaufen. Als Katalysator wurde analog zu den Elektronik-Screenings der Acetylen-Serie Pd/**L2** verwendet. Als Referenzreaktion wurde die Kupplung des unsubstituierten Phenylacetylen **2** mit dem elektronisch neutralen Brombenzol **35** herangezogen (siehe Schema 4.28).





Schema 4.28 – Symmetrie-Experimente mit Pd/L2 und elektronenarmen Substraten zur Bestimmung von optimalen elektronischen Substitutionsmustern der Reaktanden.

Die Ergebnisse der Reaktionen zeigen deutlich, dass SONOGASHIRA-Reaktionen mit elektronenarmen Substituenten gegenüber der Referenzreaktion im Allgemeinen begünstigt werden (Abbildung 4.38).

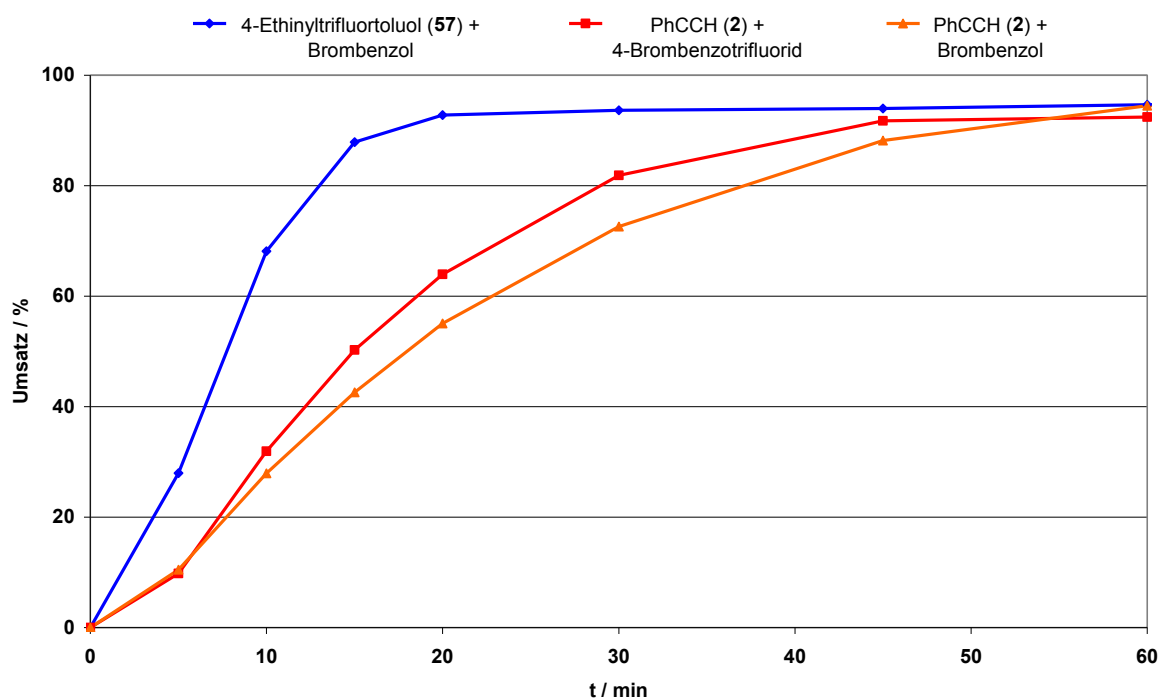
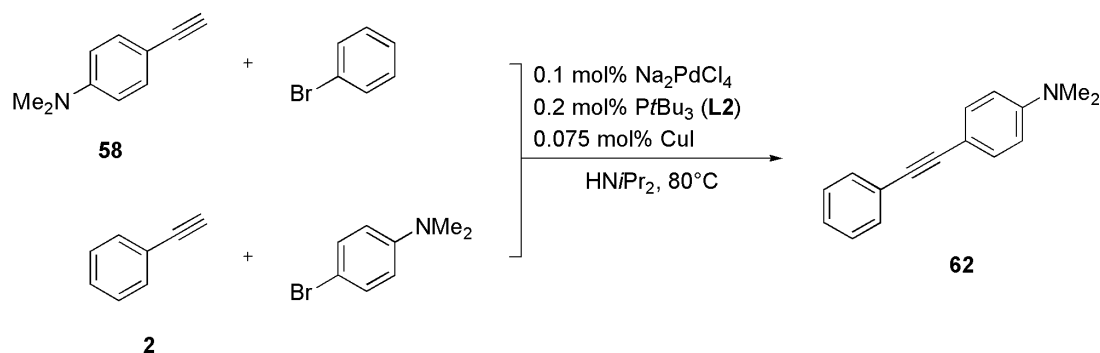


Abbildung 4.38 – Gemittelte Umsatz-Zeit-Profile für die in Schema 4.28 dargestellten elektronischen Symmetrie-Experimente (blaue und rote Kurve). Die Referenzreaktion zwischen Phenylacetylen 2 und Brombenzol 35 ist orange dargestellt.

Des Weiteren lässt sich eindeutig aus den Kurven schließen, dass Reaktionen mit dem elektronenarmen Alkin 57 schneller verlaufen als mit den analog substituierten Brombenzolderivaten (vgl. blaue und rote Kurve in Abbildung 4.38), wobei sich jedoch in praktischer Hinsicht kein allzu groß ins Gewicht fallender Unterschied zwischen beiden Kurven feststellen lässt. Der Einfluss von elektronendonierenden Substituenten auf die Effizienz der Kupplung wurde in den Reaktionen zwischen 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin 58 und Brombenzol 35 sowie zwischen 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin und

Phenylacetylen **2** untersucht, welche beide zum Kupplungsprodukt 4-(Phenylethynyl)-*N,N*-dimethylanilin **62** führen (Schema 4.29).



Schema 4.29 – Symmetrie-Experimente mit Pd/**L2** und elektronenreichen Substraten zur Bestimmung von optimalen elektronischen Substitutionsmustern an Reaktanden.

Als Referenzreaktion wurde erneut die Reaktion zwischen Brombenzol **35** und Phenylacetylen **2** zu Diphenylacetylen **60** herangezogen. Der oben beobachtete Trend setzt sich bei der Synthese donor-substituierter Tolane fort. Die Kupplungsreaktionen mit elektronenreichen Substraten verlaufen langsamer als die der Vergleichsreaktion (siehe türkise und violette Kurve in Abbildung 4.39). Analog zu den vorigen Studien wird auch hier das Kupplungsprodukt bevorzugt gebildet, wenn das Alkin den vergleichsweise elektronenärmeren Substituenten trägt. 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin reagiert mit Phenylacetylen **2** schneller zum Produkt als Brombenzol **35** mit 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin **58**, wenn-gleich im ersteren Fall eine leichte Initiierungsperiode zu beobachten ist. Da die Reaktion mit dem elektronenreicheren Alkins **58** diese Aktivierungsphase aber gerade nicht respektive äußerst schwach ausgeprägt aufweist, lässt sich deren Auftreten zumindest in dieser Screening-Serie nicht mit dem Elektronenreichtum des Acetylens korrelieren, wie die in Abbildung 4.31 dargestellten experimentellen Ergebnisse bezüglich der elektronischen Effekte am Acetylen zunächst suggeriert haben.

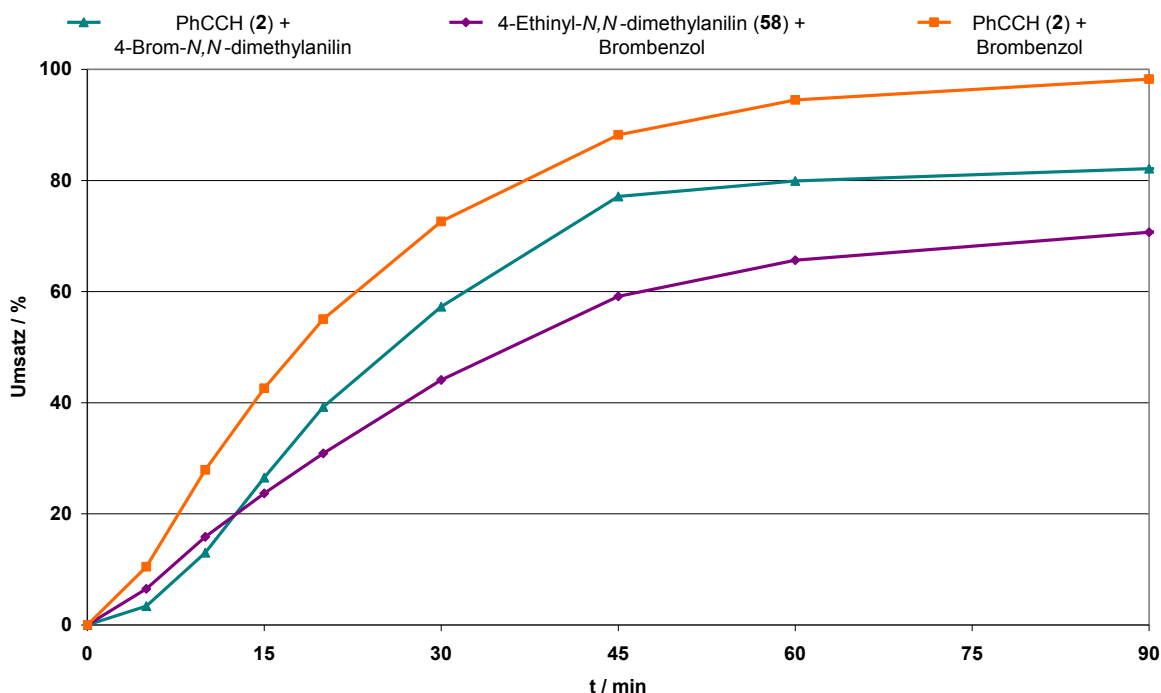
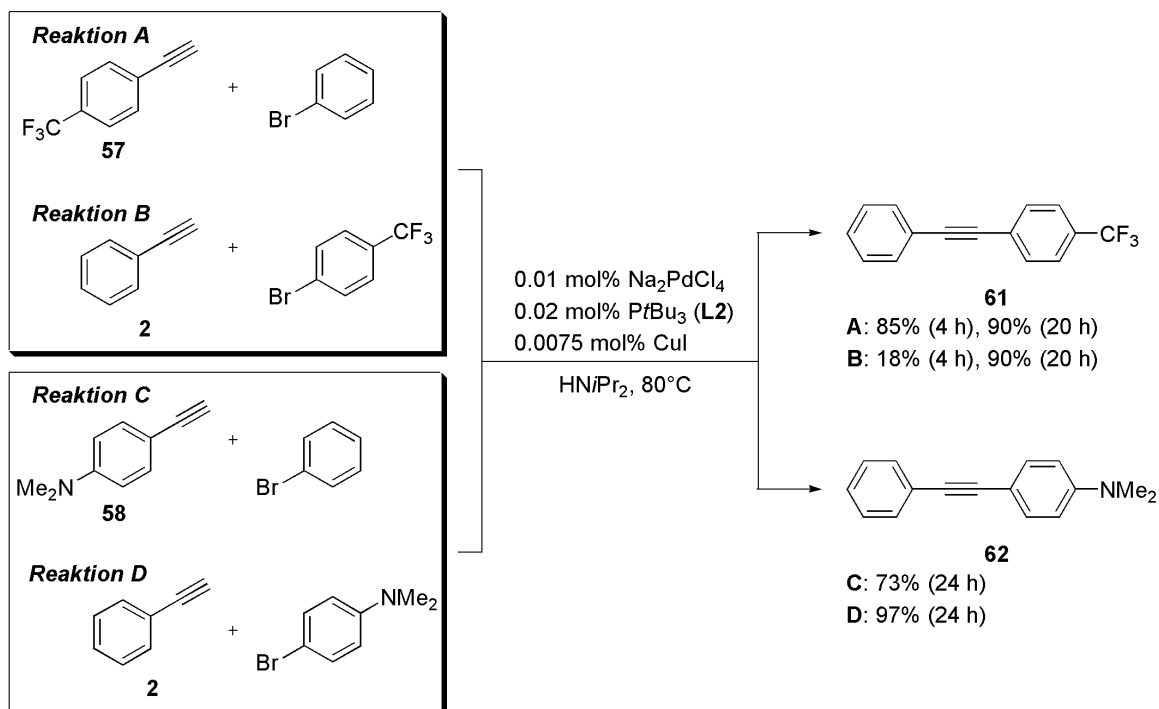


Abbildung 4.39 – Gemittelte Umsatz-Zeit-Profile für die in Schema 4.29 dargestellten elektronischen Symmetrie-Experimente (türkise und violette Kurve). Die Referenzreaktion zwischen Phenylacetylen **2** und Brombenzol **35** ist orange dargestellt.

Dennoch lässt sich bei allen untersuchten Symmetrie-Experimenten bisher festhalten, dass die Produktbildungsgeschwindigkeit mit den elektronischen Eigenschaften des Alkins korreliert. Ähnlich wie bei substituierten Brombenzolen führen elektronenziehende Gruppen am Alkin wie in **57** zu einer - verglichen mit dem unsubstituierten Phenylacetylen **2** - Beschleunigung der Reaktion, wohingegen donorsubstituierte Alkine wie **58** langsamere Produktbildungsgeschwindigkeiten aufweisen. Aufgrund der sehr schnell ablaufenden Reaktionen und der sich in der Praxis nicht besonders gravierend auswirkenden, marginalen Reaktivitätsunterschiede in den Screening-Reaktionen mit akzeptor-substituierten Substraten wurde zur Verifizierung der oben abgeleiteten Reaktivitätstrends die Katalysatorbeladung in den folgenden Screening-Reaktionen um den Faktor zehn reduziert und die Kupplungen mit jeweils 0.01 mol% Pd/**L2** durchgeführt. Die Reduktion der Katalysatormenge sollte zu entsprechend langsamen Reaktionen führen, in denen die jeweiligen elektronischen Substituenteneinflüsse besser voneinander differenziert sind und in denen sich Reaktivitätspräferenzen zugleich deutlich in den Endumsätzen widerspiegeln.

In der Tat zeigen sich weitaus deutlichere Unterschiede in den jeweils erreichten Umsätzen, wobei die zuvor abgeleiteten Tendenzen vollumfänglich bestätigt wurden. Im Falle des akzeptorsubstituierten Tolans **61** ist die Beschleunigung der Reaktion weitaus ausgeprägter, wenn das Alkin die elektronenziehende Gruppe trägt (**57**, vgl. Schema 4.30). Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden wurde bei

*Reaktion A* der Anteil des gebildeten Produkts **61** zu rund 85% bestimmt, wohingegen bei *Reaktion B* lediglich ein Umsatz von etwa 20% erreicht wurde.

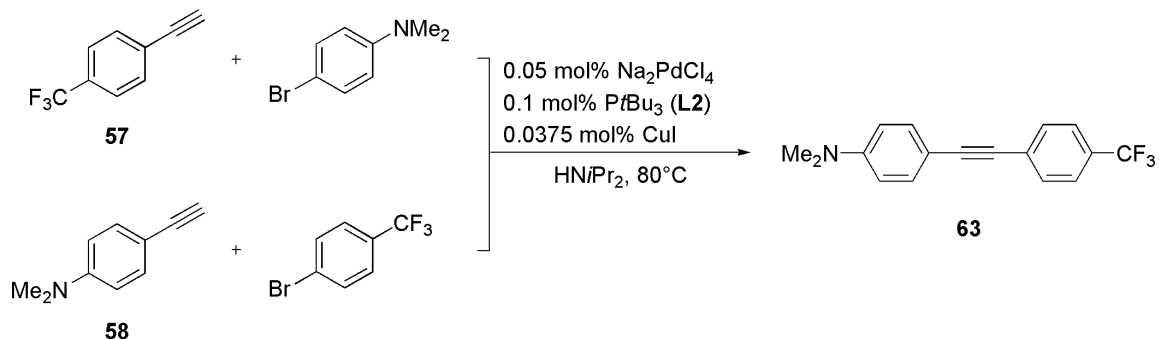


Schema 4.30 – Symmetrie-Experimente mit 0.01 mol% Pd/**L2** und elektronisch variablen Substraten, die zu den Tolanen **61** und **62** führen.

Sowohl bei *Reaktion A* als auch bei *Reaktion B* wird nach einer Reaktionszeit von zwanzig Stunden der Endumsatz zu 90% bestimmt. Auch bei den Screenings der donorsubstituierten Tolane wird das Kupplungsprodukt **62** bevorzugt mit einem möglichst elektronenarmen Alkin gebildet. Wenngleich für die Kupplung des donorsubstituierten Alkins **58** mit Brombenzol ein Umsatz von immerhin 73% nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden erreicht wird (*Reaktion C*), so ist die Reaktion des unsubstituierten Phenylacetylen **2** mit 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin bei einem Endumsatz von 97% jedoch klar bevorzugt (*Reaktion D*).

Als äußerst interessantes Experiment in diesem Zusammenhang erweisen sich die Kupplungsreaktionen zur Synthese sogenannter „push and pull“-Systeme, in denen sich zwei elektronisch unterschiedliche Gruppierungen in einem Produktmolekül befinden. Die gegensätzlichen Einflüsse von elektronenziehenden und elektronendonierenden Gruppen an Acetylen und Bromaromat sind nicht zuletzt aufgrund der zuvor beschriebenen Untersuchungen hinlänglich bekannt. Daher soll in diesem Experiment der Frage nachgegangen werden, in welcher Weise sich beschleunigende und verlangsamende Faktoren auf die Produktbildungsgeschwindigkeit von Substratkombinationen auswirken. In diesen Screening-Reaktionen werden daher die Produktbildungsgeschwindigkeiten zwischen einem elektronenarmen Bromaromaten mit einem elektronenreichen Alkin sowie eines elektronenreichen

Arylbromids mit einem elektronenarmen Acetylen miteinander verglichen. Aufgrund der zu erwartenden schnellen Reaktionen wurde die Katalysatorbeladung von 0.1 mol% entsprechend um die Hälfte reduziert (siehe Schema 4.31).



Schema 4.31 – Modellexperiment zur Untersuchung von „push and pull“-Systemen mit Pd/L2.

Die Ergebnisse der durchgeführten Screening-Experimente bestätigen die in den vorigen Experimenten abgeleitete Grundtendenz, nach der die elektronischen Effekte am Acetylen - verglichen mit denen am Bromaromaten - einen stärkeren Einfluss auf den Reaktionsverlauf ausüben. Während die Variante mit dem akzeptorsubstituierten Alkin **57** nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten bereits einen Umsatz größer 90% zeigt, verläuft die Produktbildung mit dem donorsubstituierten 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin **58** mit einem Produktanteil von etwa 30% weitaus schleppender, wobei nach einer Stunde auch mit der weniger reaktiven Kupplungsvariante passable Umsätze erzielt werden (vgl. Abbildung 4.40).

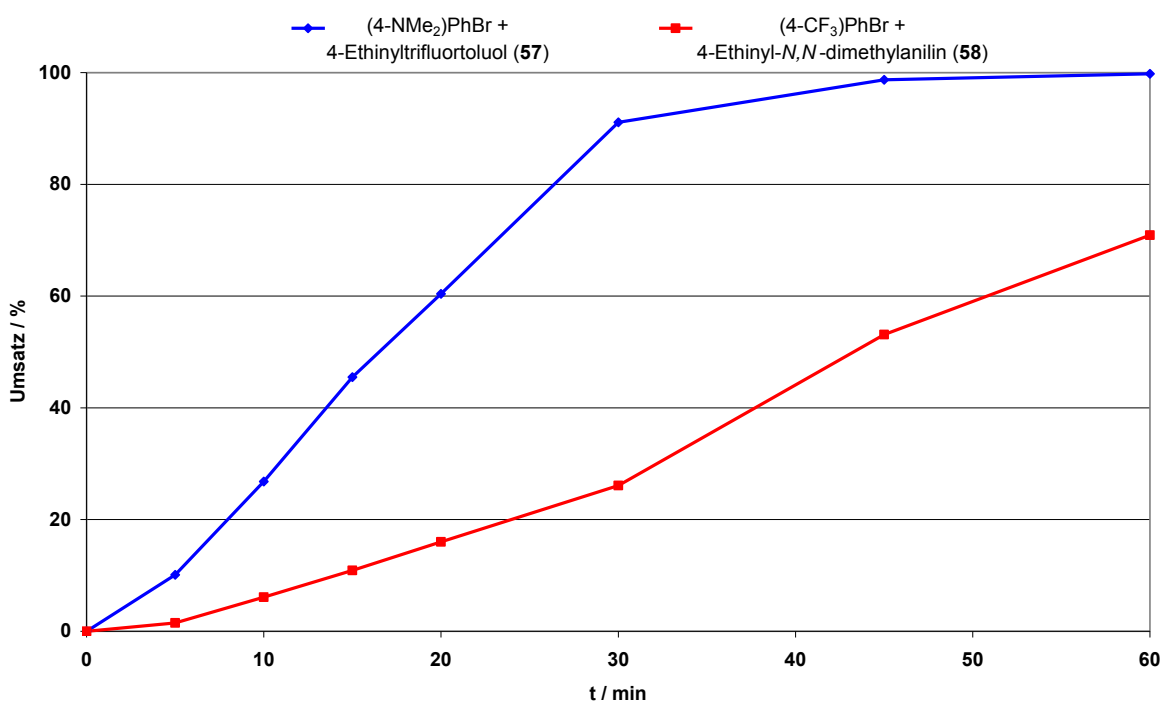
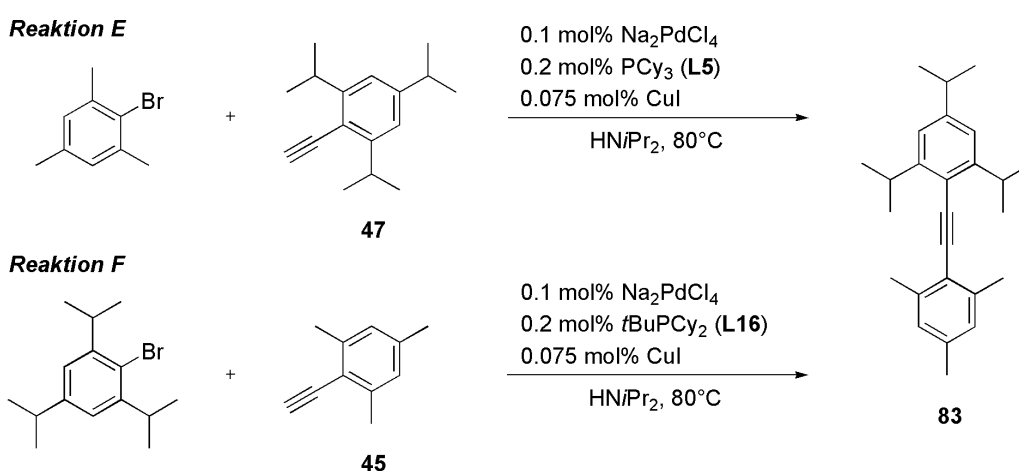


Abbildung 4.40 – Gemittelte Umsatz-Zeit-Profile für die in Schema 4.31 dargestellten elektronischen Symmetrie-Experimente mit 4-Ethynyltrifluorotoluol **57** (blaue Kurve) und 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin **58** (rote Kurve).

Es kann folglich festgehalten werden, dass akzeptorsubstituierte Alkine die Gesamtreaktion beschleunigen. Dieser sich positiv auf den Verlauf der Katalyse auswirkende, elektronische Effekt erweist sich offenkundig von stärkerer Bedeutung als eine entsprechende Akzeptorsubstitution am Halogenaromaten. Folglich sollte eine effiziente Syntheseplanung zur Darstellung von unsymmetrischen und vorwiegend elektronisch substituierten 1,3-Diarylacetylenen stets die Variante mit elektronenarmen Alkinen als nucleophilem Kupplungspartner bevorzugen.

In den nachfolgenden Experimenten wurde vor dem Hintergrund der in retrosynthetischer Hinsicht äußerst interessanten Fragestellung, mit welcher der zum gleichen Produkt führenden Varianten eine effiziente Darstellung sterisch gehinderter SONOGASHIRA-Kupplungsprodukte gelingt, die Auswirkungen der sterischen Belastung an Bromaromat und Alkin evaluiert. Im Gegensatz zu den ersten Symmetrie-Experimenten wurden die Erkenntnisse aus den Sterik-Screens berücksichtigt und statt eines einzelnen Katalysators die für die gewünschte Umsetzung zum Tolan **83** jeweils geeigneten Palladium-Phosphin-Komplexe Pd/L5 (für 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzol **47**, Schema 4.32, *Reaktion E*) sowie Pd/L16 eingesetzt (für 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzol **45**, Schema 4.32, *Reaktion F*).



Schema 4.32 – Modellexperiment zur Bestimmung optimaler Synthesewege für die Darstellung sterisch hoch gehinderter Diarylacetylene am Beispiel von **83**.

Auch hier erfolgte die Bewertung der Katalysereaktionen anhand des erreichten Endumsatzes für beide Substratkombinationen. Analog zu den bisherigen Screening-Resultaten fällt auch das Ergebnis zur optimalen Darstellung sterisch gehinderter SONOGASHIRA-Produkte sehr deutlich aus. Kupplungsreaktionen verlaufen mit dem für die Reaktion optimalen Katalysatorkomplex schneller, wenn die sterische Belastung am Bromaromaten möglichst gering ist. Für *Reaktion E* wird nach zwanzig Stunden ein Umsatz von 90% erreicht, während *Reaktion F* nach gleicher Reaktionszeit lediglich 66% des gewünschten Kupplungsprodukts **83** bildet.

---

Dieses Ergebnis bestätigt die in Kapitel 4.3.3.6 getroffenen Schlussfolgerungen, nach denen die Natur des Acetylens die Wahl des für die Reaktion am besten geeigneten Phosphin bedingt. Darüber hinaus lässt sich aus den Resultaten ableiten, dass die von den Substituenten in Arylacetylenen ausgeübten sterischen Effekte unter den optimierten Reaktionsbedingungen weitaus weniger ausgeprägt sind als im Falle der *ortho*-substituierten Bromaromaten. Eine hohe sterische Belastung am Bromaromaten hat offensichtlich nachteiligere Auswirkungen auf den Ausgang der Reaktion als eine solche am Alkin. Aus praktischen Erwägungen sollten Kupplungsreaktionen zur Darstellung sterisch gehinderter SONOGASHIRA-Produkte folglich am effizientesten mit der Variante durchgeführt werden, in welcher der Halogenaromat eine möglichst kleine sterische Belastung aufweist. Im Umkehrschluss gilt natürlich, dass zur effizienten Durchführung solcher Kupplungsreaktionen derjenigen Synthesevariante mit einer möglichst hohen sterischen Belastung am Alkin und dem jeweils geeigneten Katalysator der Vorzug zu geben ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass elektronenarme Alkine und Bromaromaten die SONOGASHIRA-Reaktion gleichermaßen beschleunigen, wobei die Beschleunigung im Falle akzeptor-substituierter Acetylene vergleichsweise stärker ausgeprägt ist. Im Gegenzug üben donorsubstituierte, elektronenreiche Alkine einen verlangsamenden Einfluss auf die Reaktion aus. Die elektronischen Effekte in Alkinen wirken sich somit insgesamt stärker auf die Reaktion aus als die analogen Effekte in Bromaromaten. Die Synthese von Tolanen mit elektronisch variablen Substituenten sollte daher konsequenterweise mit der Variante durchgeführt werden, in denen das Acetylen die vergleichsweise elektronenärmere Gruppe trägt. Effiziente Kupplungsreaktionen zur Darstellung von Tolanen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten sollten von raumbeanspruchenden Alkinen und den laut Kapitel 4.3.3 entsprechend geeigneten Katalysatorkomplexen sowie sterisch möglichst unbelastete Bromaromaten ausgehen.

#### 4.3.6. Optimierte Syntheseprotokolle für die SONOGASHIRA-Reaktion

Basierend auf der Gesamtheit aller annähernd 290 untersuchten Reaktionen konnten wichtige Erkenntnisse hinsichtlich retrosynthetischer Fragestellungen für SONOGASHIRA-Reaktionen abgeleitet werden. Auf Basis der erhobenen Datensätze mit stereoelektronisch variablen Substituenten in *ortho*-substituierten Bromaromaten, Alkinen und Phosphinen lassen sich mit Hilfe der in Abbildung 4.6 vorgestellten Ligandenbibliothek konkrete Empfehlungen für die Durchführung von präparativen Reaktionen formulieren. Der Fokus einer effizienten Synthese muss dabei nicht zwingend auf eine möglichst geringe Katalysatorbeladung gelegt werden, sondern kann, wie in der vorliegenden Dissertation beschrieben, auch auf einen schnelleren Umsatz zu den Produkten ausgerichtet sein. Die optimierten Synthesevorschriften beruhen auf der Identifizierung der in den Kapiteln 4.3.3.1 - 4.3.3.7 beschriebenen, jeweilig aktivsten Katalysatorkomplexe.

Mit Hilfe dieser optimierten Bedingungen für SONOGASHIRA-Reaktionen gelang die Synthese und Isolierung ausgewählter, literaturbekannter Kupplungsprodukte mit Ausbeuten zwischen 69% und 97% im Gramm-Maßstab (vgl. Abbildung 4.41).

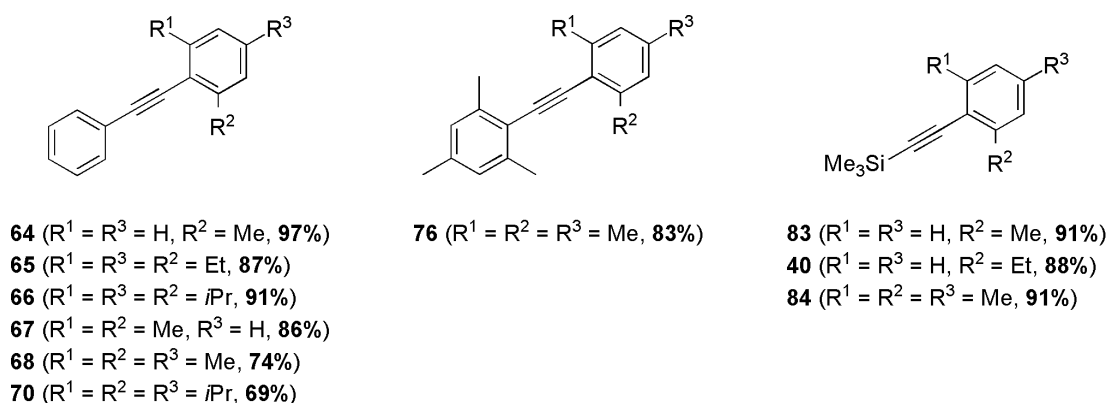


Abbildung 4.41 – Isolierte Ausbeuten für literaturbekannte SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsprodukte.

Die Synthese sowie eindeutige und vollständige Charakterisierung von ausgewählten, bis dato in der chemischen Literatur nicht bekannten Kupplungsprodukten gelang hierbei mit Ausbeuten zwischen 69% und 94%. Diese neuen SONOGASHIRA-Produkte sind zusammenfassend in Abbildung 4.42 dargestellt.



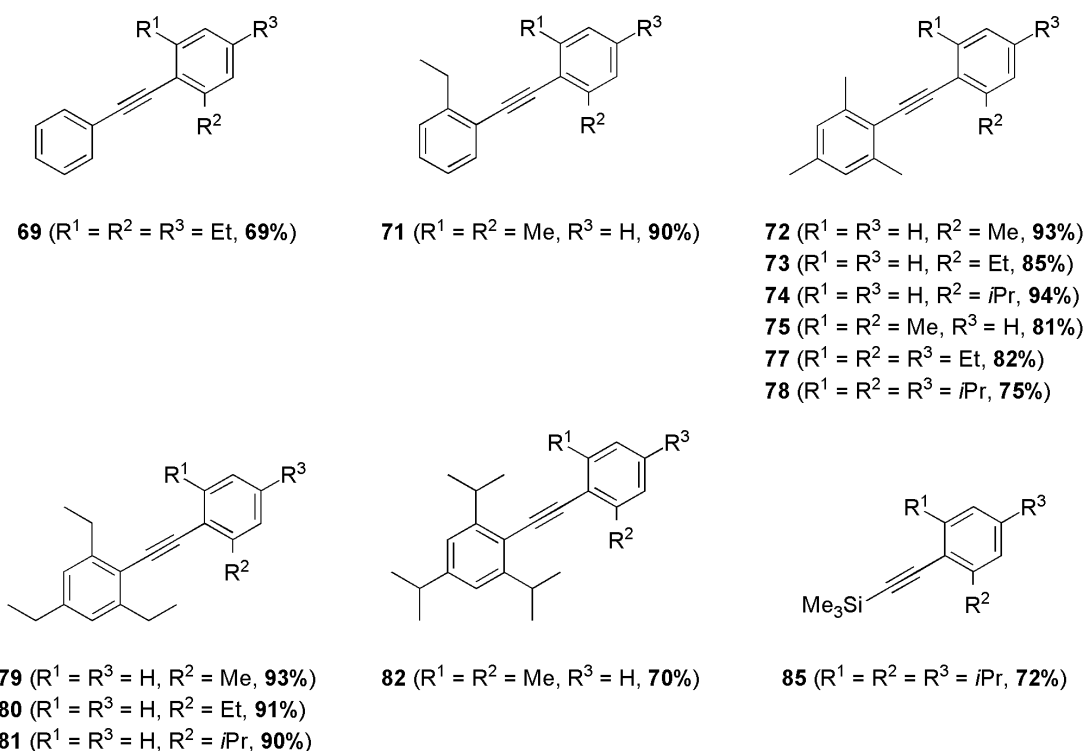


Abbildung 4.42 – Isolierte Ausbeuten für vormals unbekannte SONOGASHIRA-Produkte, die anhand optimierter Synthesevorschriften hergestellt wurden.

Aus präparativer Sicht äußerst wertvoll erweist sich darüber hinaus die optimierte Reaktionssequenz zur Darstellung aromatischer Acetylderivate über die TMS-geschützten Alkine mit nachfolgender Entschützung. Diese Syntheseroute ermöglicht die Darstellung komplexer Alkine in guten Ausbeuten und ist den bisher beschriebenen, auf Palladiumkatalyse basierenden Methoden hinsichtlich der Effizienz überlegen. Elektronenreiche, TMS-geschützte Alkine können problemlos mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in nahezu quantitativen Ausbeuten entschützt werden. Unter den gleichen forcierenden Bedingungen werden bei elektronenarmen Alkinen Zersetzungsprozesse beobachtet. Daher sollte die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe in geschützten akzeptorsubstituierten Alkinen unter mildereren Bedingungen erfolgen.

Die in den SONOGASHIRA-Kreuzkupplungen zu verwendenden Katalysatormengen sind dabei als Näherungswert zu verstehen, da die in den Sterik-Serien untersuchten Reaktionen mit einfachen Alkylgruppen durchgeführt wurden und folglich für abweichende oder problematische Substrate durchaus höher ausfallen können. Die Wahl des für die gewünschte Umsetzung optimalen Phosphins wird primär durch die Natur des Acetyls und weniger durch die sterischen Eigenschaften der Substituenten am Bromaromaten bestimmt. Die Umsetzung von elektronenreichen und sterisch belasteten Bromaromaten erfordert eine im Vergleich zu Kupplungen mit dem unsubstituierten Brom-

benzol **35** höhere Katalysatorbeladung sowie gegebenenfalls längere Reaktionszeiten. Die optimierten Reaktionsparameter sind in Tabelle 4.12 zusammengefasst.

Bromaromat	Alkin	Phosphin-Ligand	Pd-Beladung	Reaktionszeit
		PtBu <sub>3</sub> <b>L2</b>	0.1 mol%	2 h
		<i>t</i> Bu <sub>2</sub> PCy <b>L15</b>	0.25 mol%	2 h
		<i>t</i> BuPCy <sub>2</sub> <b>L16</b>	0.25 mol%	6 h
		<i>t</i> BuPCy <sub>2</sub> <b>L16</b>	0.25 mol%	2 h
		<i>t</i> BuPCy <sub>2</sub> <b>L16</b>	0.5 mol%	4 h
		PCy <sub>3</sub> <b>L5</b>	0.5 mol%	6 h
		<i>t</i> BuPCy <sub>2</sub> <b>L16</b>	0.5 mol%	8 h

Tabelle 4.12 – Optimale Bedingungen für SONOGASHIRA-Reaktionen mit Arylacetylenen und Trimethylsilylacetylen. Verhältnis von Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>/PR<sub>3</sub>/CuI = 4:8:3; Lösemittel bzw. Base: HN*i*Pr<sub>2</sub>; T = 80 °C.

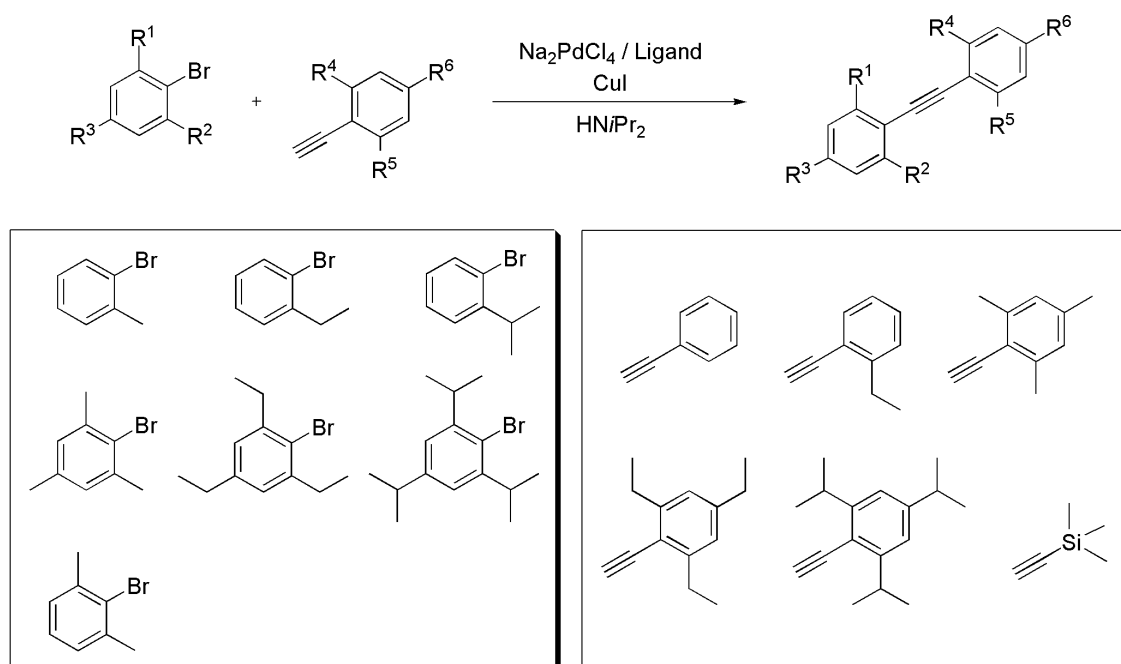
Reaktionen zwischen in *ortho*-Position zu den jeweiligen Reaktionszentren unsubstituierten aromatischen Alkinen und Bromaromaten werden am effektivsten mit 0.1 mol% Pd/**L2** durchgeführt. Im Gegensatz hierzu laufen Kupplungsreaktionen zwischen *ortho*-substituierten Arylbromiden je nach

---

sterischem Anspruch der Substituenten am Bromaromaten entweder mit Pd/**L15** oder Pd/**L16** am schnellsten ab, wobei zum Erreichen hoher Umsätze eine vergleichsweise größere Katalysatormenge von 0.25 mol% notwendig ist. Mit einer zunehmenden *ortho*-sterischen Belastung am Alkin sollten SONOGASHIRA-Reaktionen mit dem kleineren Pd/**L16** durchgeführt werden, die Katalysatormengen und Reaktionszeiten variieren dabei je nach Größe der Substituenten. Die Palladium-Komplexe von **L16** stellen darüber hinaus den effektivsten Katalysator für Kupplungsreaktionen zwischen Trimethylsilylacetylen und *ortho*-substituierten Bromaromaten dar. Mit 0.5 mol% Pd/**L16** können die potentiellen Vorstufen komplexer Acetylene mit kurzen Reaktionszeiten sowie guten Ausbeuten dargestellt werden. Synthesen mit *ortho*-substituierten, sterisch hoch belasteten Substraten sollten idealerweise mit dem kleinsten Phosphin der in Abbildung 4.6 dargestellten Ligandenbibliothek **L5** erfolgen. Die vollständigen experimentellen Vorschriften zur Darstellung der im Rahmen der Dissertation isolierten *ortho*-substituierten Diarylacetylene können Kapitel 5 entnommen werden.

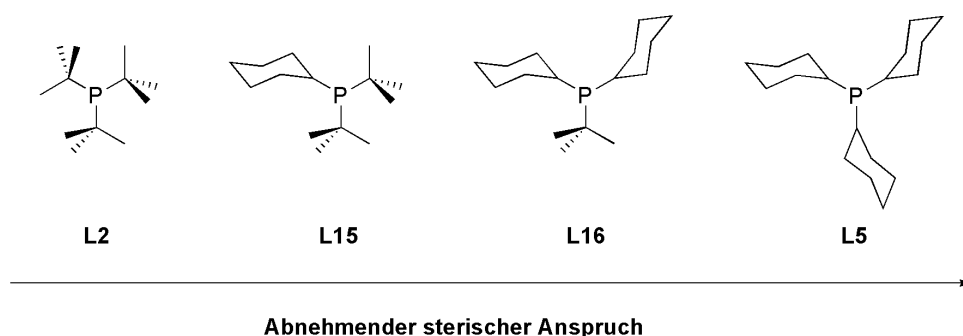
#### 4.4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Zielsetzung der vorliegenden Doktorarbeit war die Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in SONOGASHIRA-Reaktionen. Zu diesem Zweck wurden die stereoelektronischen Eigenschaften aller an der Reaktion beteiligten Substrate in systematischer Weise variiert und die Umsatz-Zeit-Kurven für verschiedene Katalysatorkomplexe mit Hilfe der quantitativen Gaschromatographie erfasst (Schema 4.33). Die hier vorgestellten Erkenntnisse beruhen auf annähernd 290 untersuchten SONOGASHIRA-Reaktionen, in denen insgesamt rund 3000 gemittelte Umsätze bestimmt wurden.



Schema 4.33 – Variation stereoelektronischer Substratparameter zur Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Aus der Vielzahl der in der chemischen Literatur beschriebenen Phosphin-Liganden wurde basierend auf dem leistungsfähigen und populären PtBu<sub>3</sub> **L2** eine Ligandenbibliothek aus insgesamt vier sich in ihrem Raumbedarf unterscheidende Phosphine erstellt, deren Palladium-Komplexe in den in Schema 4.33 dargestellten Screening-Reaktionen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit evaluiert wurden (Schema 4.34).



Schema 4.34 – Variation sterischer Parameter in Phosphin-Liganden zur Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Mit dem Multisubstrat-Screening wurde eine Hochdurchsatzmethode eingesetzt, mit dessen Hilfe die Erhebung einer Vielzahl valider Reaktionsdaten gelang. Auf der Grundlage der untersuchten SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen mit stereoelektronisch variablen Substituenten in *ortho*-substituierten Bromaromaten, Alkinen und Phosphinen konnten sterische und elektronische Effekte aller an der Reaktion beteiligten Komponenten getrennt voneinander erfasst und der jeweilige Einfluss auf den Reaktionsverlauf abgeleitet werden:

## 1. Elektronische Substituenteneffekte in Bromaromaten

Elektronenziehende Substituenten an Bromaromaten führen generell zu einer Beschleunigung der Produktbildung. Elektronendonierende Substituenten hingegen führen zu einer Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit (Abbildung 4.43, links). Mit steigendem Substitutionsgrad am Bromaromaten erfolgt bei allen Katalysatorkomplexen eine Abnahme der Produktbildungsgeschwindigkeit. Der mit steigendem Substitutionsgrad einhergehende zunehmende Elektronenreichtum innerhalb der Bromaromaten-Reihe wurde als maßgebliche Ursache für die unterschiedlichen Reaktionsverläufe identifiziert. Dieser von Substituenten ausgeübte elektronische Effekt erweist sich als weitaus bedeutender für den Ausgang von SONOGASHIRA-Reaktionen als eine moderate sterische Belastung am Bromaromaten (Abbildung 4.43, rechts).

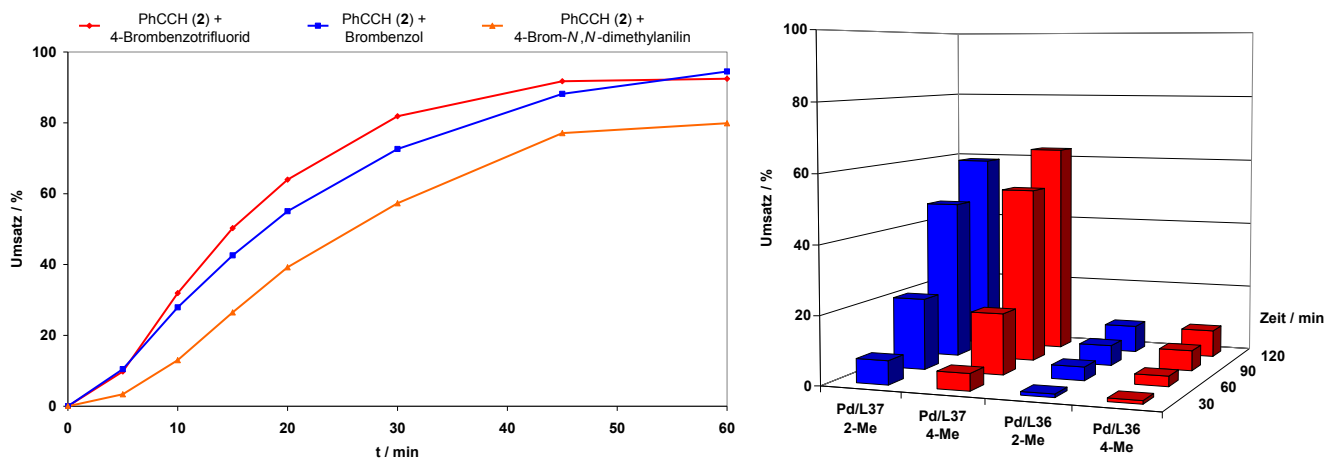


Abbildung 4.43 – Der Einfluss elektronischer Effekte in Bromaromaten auf den Verlauf von SONOGASHIRA-Reaktionen.

## 2. Sterische Substituenteneffekte in Bromaromaten

Eine zunehmende sterische Belastung in 2-substituierten Bromaromaten übt einen untergeordneten Einfluss auf den Verlauf von SONOGASHIRA-Kreuzkupplungsreaktionen aus. Sterische Substituenteneffekte wirken sich jedoch in 1,3-substituierten Arylbromiden zunehmend auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus und führen auf diese Weise zu einer verminderten Produktbildung.

### 3. Elektronische Substituenteneffekte in Alkinen

In Alkinen führen Substituenten mit Elektronenakzeptorcharakter zu einer Zunahme der Produktbildungsgeschwindigkeit (Abbildung 4.44, links). Dieser reaktionsbeschleunigende Effekt erweist sich im Vergleich zu analog substituierten Bromaromaten als wesentlich ausgeprägter (Abbildung 4.44, rechts). Tolane mit einem vorwiegend elektronischen Substitutionsmuster werden unter Palladiumkatalyse bevorzugt mit akzeptorsubstituierten Alkinen und elektronenreichen sowie sterisch anspruchsvollen Katalysatorkomplexen gebildet.

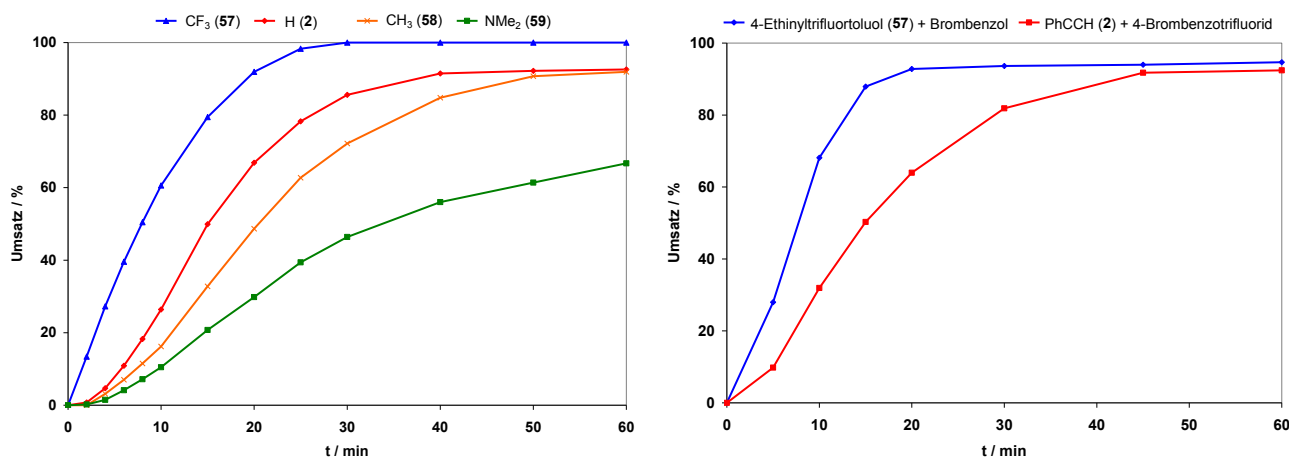


Abbildung 4.44 – Reaktionsbeschleunigender Effekt bei akzeptorsubstituierten Alkinen.

### 4. Sterische Substituenteneffekte in Alkinen

Eine mittlere sterische Belastung am aromatischen Alkin erweist sich als vorteilhaft für den Reaktionsverlauf und führt im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetylen zu signifikant schnelleren Produktbildungsgeschwindigkeiten. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn die Zunahme der sterischen Belastung durch kleinere Kegelwinkel am Phosphin kompensiert werden kann. Abhängig vom sterischen Anspruch der *ortho* zur Alkynylgruppe ständigen Substituenten wird auf diese Weise eine Präferenz für bestimmte Phosphin-Alkin-Kombinationen erzeugt. In qualitativer Hinsicht erweist sich die Summe aus sterischer Belastung am Acetylen und dem Raumanspruch der Phosphin-Liganden als konstant, so dass ideale Substrat-Katalysator Kombinationen aus zunehmend voluminösen Alkinen und Phosphinen abnehmenden sterischen Anspruchs bestehen. Hohe Reaktivitäten werden in SONOGASHIRA-Reaktionen hauptsächlich durch eine ideale sterische Kombination aus Phosphin und Alkin erreicht. Aromatische Alkine mit *ortho* zur Dreifachbindung ständigen, raumbeanspruchenden Substituenten werden am effizientesten mit kleinen Liganden zu den Kupplungsprodukten umgesetzt, wohingegen sterisch weniger anspruchsvolle Substituenten am Alkin entsprechend größere Phosphin-Liganden erfordern. Folglich wird die Wahl des idealen Phosphin-Liganden für SONOGASHIRA-Reaktionen durch die Natur des Alkins bestimmt (siehe Abbildung 4.45).

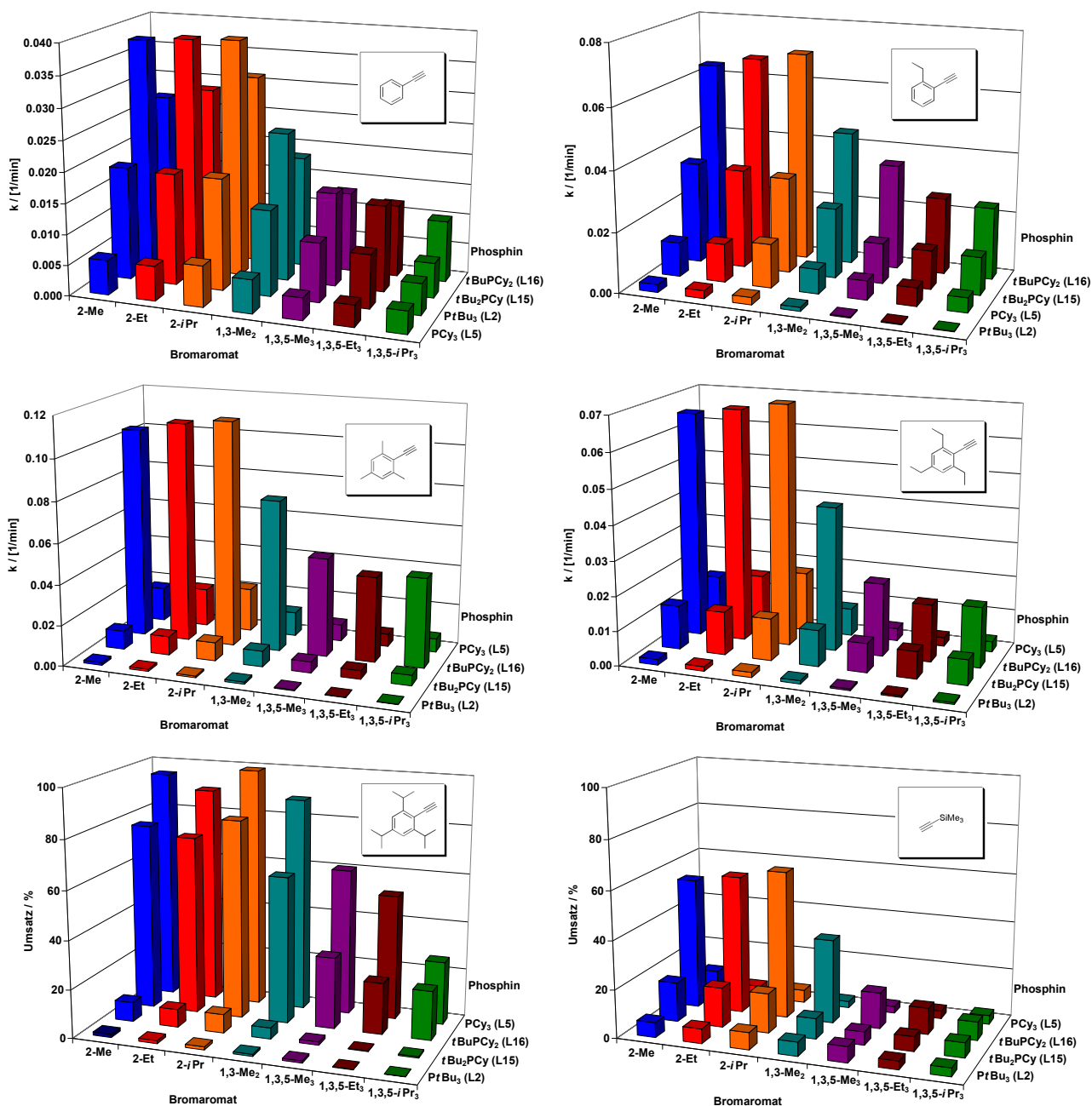


Abbildung 4.45 – Katalytische Leistungsfähigkeit von Palladium-Phosphin-Komplexen in SONOGASHIRA-Kupplungsreaktionen mit stereoelektronisch systematisch variierten Eigenschaften in Phosphinen, Alkinen und Bromaromaten.

Eine effektive Synthese von unsymmetrischen Tolanen hängt stark von der Position der jeweiligen Substituenten in den Substraten ab. Synthesen von SONOGASHIRA-Produkten mit sterisch anspruchsvollen Substituenten an einem der beiden aromatischen Ringe werden am besten mit sterisch belasteten Alkinen und dem für diese Umsetzung am meisten geeigneten Palladium-Phosphin-Komplex durchgeführt. Die Umsetzung elektronenreicher und sterisch anspruchsvoller Bromaromaten mit *ortho*-ständigen Substituenten erfordert eine höhere Katalysatorbeladung als die der entsprechend *para*-substituierten Substrate.

## 5. Der Einfluss sterischer Substituenteneffekte auf die Katalysatoraktivierung

Eine zunehmende sterische Belastung am Alkin führt zu verlängerten Initiierungsperioden. Die Menge der im Zuge der Katalysatoraktivierung gebildeten 1,3-Butadiene liegt bei allen untersuchten Reaktionen unter einem Prozent, deren Bildung sich über die Dauer der Katalyse als zeitlich konstant erweist. Da innerhalb einer Alkin-Serie der Start der Katalyse für alle Bromaromaten zum gleichen Zeitpunkt erfolgt, ist die Initiierungsperiode unabhängig von der Natur der Bromaromaten und somit erwartungsgemäß primär eine Funktion des Alkins.

Die vorliegende Dissertation hat gezeigt, dass sich die Methode des Multisubstrat-Screenings hervorragend für die Beantwortung von Fragestellungen hinsichtlich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eignet. Der Ansatz der systematischen Variation von stereoelektronischen Parametern lieferte konkrete Aussagen zur Präferenz für bestimmte Substrat-Katalysator-Kombinationen. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse konnten Reaktionsprotokolle entwickelt werden, deren Fokus auf möglichst kurzen Reaktionszeiten anstelle der sonst üblichen niedrigen Katalysatorbeladungen liegt. Anhand der entwickelten Reaktionsprotokolle gelang die Synthese zahlreicher substituierter 1,3-Diarylacetylene in guten bis hervorragenden Ausbeuten.

Vor diesem Hintergrund ist in zukünftigen Forschungsarbeiten die Beantwortung der Frage interessant, ob sich mit dem Ansatz des Parallel-Screenings eine ähnliche, aus wenigen Liganden bestehende Bibliothek zusammenstellen lässt, mit deren Hilfe die Kupplung der herausfordernden heterocyclischen Substrate zu den entsprechenden Diarylacetylenen gelingt. Eine analoge Variation stereoelektronischer Parameter der kürzlich von PLENIO und FLECKENSTEIN beschriebenen, auf Fluorenylgrundkörpern basierenden Katalysatorsysteme ist in diesem Zusammenhang denkbar.<sup>[192-193]</sup> Zusätzlich sollte in ergänzenden Experimenten untersucht werden, ob sich die Gesamtreaktion mit vergleichsweise stärkeren Basen durch langsame Zugabe des nucleophilen Kupplungspartners beschleunigen lässt. Diese Experimente sollten Aufschluss darüber geben, ob stärkere Basen als Diisopropylamin die Bereitstellung des Nucleophils begünstigen und sich die im Rahmen dieser Arbeit festgestellte Bildung der Acetylen-Dimerisierungsprodukte minimieren lässt.

Darüber hinaus sollte in künftigen weiteren Studien die Frage beantwortet werden, ob sich die beobachteten Initiierungsperioden tatsächlich auf eine verzögerte Bereitstellung an aktivem Pd(0)-Katalysator zurückführen lässt. Die Verfolgung der Katalysatorreduktion mit verschiedenen Phosphin-Liganden und Alkinen mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie dürfte diese Fragestellung beantworten. Eine direkte Untersuchung der Kupfer cokatalysierten SONOGASHIRA-Reaktion sowie eine Korrelation der aus den chromatographischen Untersuchungen erhaltenen Ergebnissen mit UV-Vis-Techniken ist aufgrund



---

der einhergehenden Präzipitation unlöslicher Salze und der damit verbundenen Lichtstreuung eine herausfordernde Aufgabe. Dessen ungeachtet, könnten die aus den UV-Vis-Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse ein tieferes Verständnis zum Ablauf der Katalyse liefern. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen könnten somit kinetische Modelle für diesen Reaktionstyp entwickelt werden und diese mit den aus gaschromatographischen Untersuchungen erhaltenen Umsatz-Zeit-Profilen korreliert werden.

---

## 5. Experimental Section

---

### 5.1. General Experimental

---

All chemicals were purchased as reagent grade and used without further purification unless otherwise noted. All reactions were performed under anhydrous conditions and an atmosphere of argon using the standard SCHLENK-technique unless otherwise noted. Solvents for syntheses were dried using a column purification system.  $\text{HNiPr}_2$  was dried using  $\text{CaH}_2$ , distilled prior to use and degassed three times using “freeze and thaw”-technique.  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - and  $^{31}\text{P}$ -NMR spectra were recorded on Bruker DRX 300 at 300 MHz ( $^1\text{H}$ ), 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) and 121 MHz ( $^{31}\text{P}$ ) or on Bruker DRX 500 at 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), 126 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) and 202 MHz ( $^{31}\text{P}$ ), respectively. Chemical shifts are given in parts per million (ppm) on the delta scale ( $\delta$ ) and are referred either to tetramethylsilane ( $^1\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$ -NMR = 0 ppm) or the residual solvent peak. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hept = heptet, m = multiplet.  $^{31}\text{P}$ -NMR was referred to  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (65% aq. = 0 ppm). Thin layer chromatography (TLC) was performed using silica gel 60 F 254 (0.2 mm) on alumina plates. For preparative chromatography E. Merck silica gel 60 (0.063 – 0.20 mesh) was used.

---

### 5.2. Experimental Setup of the Screening Reactions in the Steric Series

---

**Catalyst Stock Solution:**  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  (17.7 mg; 60  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$  (8.6 mg; 45  $\mu\text{mol}$ ) and the respective trialkylphosphonium tetrafluoroborate salt (120  $\mu\text{mol}$ ) were placed in an oven-dried SCHLENK tube, evacuated and backfilled with argon three times. Subsequently, 15 mL of  $\text{HNiPr}_2$  were added and the resulting mixture stirred at 40 °C for 60 minutes. After cooling to room temperature the formed salt was filtered off. The resulting solution had a concentration of 4  $\mu\text{mol}$  Pd per mL and 250  $\mu\text{L}$  correspond to a catalyst loading (Pd/phosphine/ $\text{CuI}$  = 4:8:3) of 0.1 mol% in the screening reactions with a total aryl bromide loading of 1 mmol.

**Aryl bromide stock solution:** Aryl bromides were weighed with the appropriate amount of the internal GC-standard and subsequently filled up with  $\text{HNiPr}_2$  to reach the desired concentration. The concentration for the aryl bromide stock solution was 1 mmol per mL for the sum of all components and (n(components) M) $^{-1}$  for dibenzofuran as internal GC-standard.

**SONOGASHIRA screening reactions:** A solution of the aryl bromide stock solution (1000  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) and the respective catalyst (250  $\mu\text{L}$ , 1  $\mu\text{mol}$ , 0.1 mol%) in  $\text{HNiPr}_2$  (5000  $\mu\text{L}$ ) was carefully degassed using “freeze and thaw”-technique and then heated to 80 °C under vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of the reaction is done by the addition of 1.05 eq. of the respective alkyne. The precipitation of diisopropylammoniumbromide  $\text{H}_2\text{NiPr}_2\text{Br}$  indicates the onset of the reaction and GC-samples were taken at given times.

---

**Sample preparation:** GC samples were prepared as followed: Aliquots of 50  $\mu\text{L}$  of the reaction mixture are taken under constant argon flow. The samples are spilled in small screw-thread vials with micro-inserts containing 200  $\mu\text{L}$  of methanol. The sample is inverted three times and stored at ambient temperature until injection.

---

### 5.3. Gas Chromatographic Settings for Measurements in the Steric Series

---

A Clarus 500 GC with a split/splitless injector system and FID was used. Chromatographic separation was performed by using a 15 m  $\times$  0.25 mm Varian CP-Sil 8 CB column ( $d_f = 1.0 \mu\text{m}$ ) and nitrogen as carrier gas at a flow rate of 0.35  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . All injections were carried out in the split flow mode with a split ratio of 20:1 and a sample injection volume of 1  $\mu\text{L}$ . The injector was maintained at a temperature of 300  $^{\circ}\text{C}$  and the detector at 350  $^{\circ}\text{C}$ . Signal acquisition as well as data handling was performed by using the IntLink Clarus data acquisition system and TotalChrom V 6.3 Workstation (PerkinElmer Inc., Shelton, Connecticut). Quantification was accomplished by using dibenzofuran and mesitylene as internal standards. The concentration of the standards was equal to each of the substrates in the screening reactions.

In the trimethylsilylacetylene screenings the following temperature program was used: isotherm 100  $^{\circ}\text{C}$  for 1 minute, heating to 262  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 15  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold 0 minutes and finally heating to 310  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 35  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold isotherm for 0 minutes (total GC-runtime is 13.17 min.). In the phenylacetylene screenings the following temperature program was used: isotherm 100  $^{\circ}\text{C}$  for 1 minute, heating to 262  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 15  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold 0 minutes and finally heating to 310  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 35  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold isotherm for 3 minutes (total GC-runtime is 16.17 min.). In the 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene screenings the final isotherm was extended to 6 minutes (total GC-runtime is 19.17 min.), in the 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene screenings to 9 minutes (total GC-runtime is 22.17 min.) and in the 2-ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene screenings to 12 minutes (total GC-runtime is 25.17 min.). In the 1-ethynyl-2-ethylbenzene screenings the following temperature program was used: isotherm 150  $^{\circ}\text{C}$  for 0 minutes, heating to 200  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold 5 minutes, heating to 262  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold 5 minutes and finally heating to 310  $^{\circ}\text{C}$  at a rate of 35  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold isotherm for 4 minutes (total GC runtime is 21.90 min.).

---

## 5.4. Experimental Setup of the Screening Reactions in the Electronic Series

---

**Catalyst Stock Solution:**  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  (17.7 mg; 60  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$  (8.6 mg; 45  $\mu\text{mol}$ ) and the respective trialkylphosphonium tetrafluoroborate salt (120  $\mu\text{mol}$ ) were placed in an oven-dried SCHLENK tube, evacuated and backfilled with argon three times. Subsequently, 15 mL of  $\text{HNiPr}_2$  were added and the resulting mixture stirred at 40 °C for 60 minutes. After cooling to room temperature the formed salt was filtered off. The resulting solution had a concentration of 4  $\mu\text{mol}$  Pd per mL and 25  $\mu\text{L}$  correspond to a catalyst loading ( $\text{Pd/phosphine/CuI} = 4:8:3$ ) of 0.01 mol% in the screening reactions with an aryl bromide loading of 1 mmol. 125  $\mu\text{L}$  of this catalyst stock solution correspond to a catalyst loading of 0.05 mol%.

**SONOGASHIRA screening reactions:** 1 mmol of the aryl bromide and the appropriate volume of the respective catalyst stock solution were placed in an oven-dried SCHLENK tube, evacuated and backfilled with argon three times. Subsequently,  $\text{HNiPr}_2$  (5000  $\mu\text{L}$ ) was added and the resulting mixture carefully degassed using “freeze and thaw”-technique. The solution was then heated to 80 °C under vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of the reaction is done by the addition of 1.05 eq. of the respective alkyne. The precipitation of diisopropylammoniumbromide  $\text{H}_2\text{NiPr}_2\text{Br}$  indicates the onset of the reaction and GC-samples were taken at given times. The samples were prepared as described in section 5.2.

---

## 5.5. Gas Chromatographic Settings for Measurements in the Electronic Series

---

In the screening reactions of electronically variable alkynes, aryl bromides and phosphines, a 15 m  $\times$  0.25 mm Varian CP-Sil 8 CB column with a film thickness of  $d_f = 1.0 \mu\text{m}$  was used. Nitrogen was used as carrier gas at a constant velocity of 17  $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$  with a split ratio of 50:1. The sample injection volume was 1  $\mu\text{L}$ . The injector was maintained at a temperature of 270 °C and the detector at 350 °C. The following temperature program was used: isotherm 150 °C, heating to 300 °C at a rate of 25  $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , hold isotherm for 15 minutes.

---

## 5.6. Syntheses of Compounds Described in the Doctoral Thesis

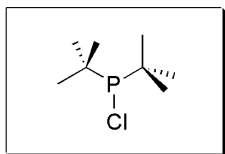
---

### 5.6.1. General Procedure for the Synthesis of Chlorophosphines and Phosphines

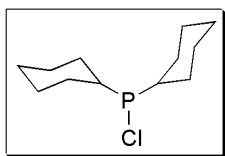
---

**Synthesis of chlorophosphines:** In a three-necked flask equipped with dropping funnel and reflux condenser, 520 mmol magnesium turnings (1.3 eq.) were suspended in 40 mL THF. Subsequently, 400 mmol of the respective alkyl halide were dissolved in 100 mL THF and 20 mL of the resulting solution added to the stirred suspension. The reaction was initiated by the addition of a small amount of 1,2-dibromoethane and after onset of the exothermic reaction, the alkyl halide was added dropwise to the stirred suspension. After complete addition, the reaction mixture was heated to reflux for one hour and allowed to cool to room temperature. In a second flask, phosphorous trichloride (see the corresponding sections) was dissolved in 500 mL THF and the previously prepared alkylmagnesium chloride transferred to the flask via cannula at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight. The precipitate was filtered off under argon and the solvent evaporated under atmospheric pressure. The residue was purified by fractional distillation in vacuo using a vigreux column. Unless otherwise noted, the respective chlorodialkylphosphines were isolated as colourless liquids. Analytical data were in accordance to those described in literature. Due to high sensitivity towards oxidation and hydrolysis, it was renounced to record  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra for the synthesized chlorophosphines.

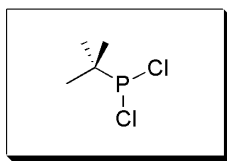
**Chloro-di-*tert*.-butylphosphine (7):** Preparation was done with 12.6 g magnesium turnings (520 mmol), 37.0 g *tert*.-butylchloride (400 mmol) and 22.0 g phosphorous trichloride (160 mmol, 0.4 eq.). Purification as described above yielded 13.3 g (73 mmol, 46%) of **7**. The lower boiling fraction consists of dichloro-*tert*.-butylphosphine **49**.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.16 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 146.4 ppm.<sup>[229]</sup>



**Chlorodicyclohexylphosphine (11):** Preparation was done with 12.6 g magnesium turnings (520 mmol), 47.4 g chlorocyclohexane (400 mmol) and 22.0 g phosphorous trichloride (160 mmol, 0.4 eq.). Purification as described above yielded 20.1 g (86 mmol, 54%) of **11**.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.78 (m, 12H, cyclohexyl-H), 1.29 (m, 10H, cyclohexyl-H) ppm.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 127.2 ppm.<sup>[230]</sup>

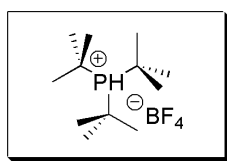


***tert*.-Butyldichlorophosphine (49):** Preparation was done with 12.6 g magnesium turnings (520 mmol), 37.0 g *tert*.-butylchloride (400 mmol) and 52.2 g phosphorous trichloride (380 mmol, 0.95 eq.). Purification as described above yielded 40.6 g (255 mmol, 67%) of **49** as colourless oil, which solidified on standing.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.18 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 198.4 ppm.<sup>[231]</sup>

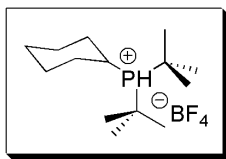


**Synthesis of trialkylphosphines:** The phosphines were prepared by standard GRIGNARD technique. The respective alkyl halide (100 mmol) was dissolved in 10 mL of THF and added dropwise to a stirred suspension of magnesium (1.2 eq., 120 mmol) in 40 mL THF. Subsequently, the reaction mixture was heated to reflux for one hour and allowed to cool to room temperature. The resulting mixture was then added to 0.85 eq. (85 mmol) of a stirred solution of the respective chlorophosphine in 100 mL THF at 0 °C via cannula and stirred overnight. The syntheses of phosphines bearing two *tert*.-butyl groups require the addition of 1 mol% (0.85 mmol)  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  and increased reaction temperatures of 40 °C. Unless otherwise noted, the formed salt was filtered off under argon using celite and the phosphine converted into the respective tetrafluoroborate phosphonium salt with 1.05 eq.  $\text{HBF}_4\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (referred to the total amount of nucleophile). The solid was washed twice with diethyl ether, dissolved in  $\text{CHCl}_3$  and the resulting solution added dropwise to 500 mL diethyl ether at 0 °C under vigorous stirring. The precipitate was filtered off and washed twice with 30 mL diethyl ether. Removal of the volatiles in vacuo afforded the respective phosphonium tetrafluoroborates as colourless powders. Analytical data were - if available - in accordance to those reported in literature.

**Tri-*tert*.-butylphosphonium tetrafluoroborate ( $\text{L2}\cdot\text{HBF}_4$ ):** Preparation was done with 9.3 g *tert*.-butylchloride (100 mmol), 2.9 g magnesium (120 mmol), 15.4 g chloro-di-*tert*.-butylphosphine **7** (85 mmol) and 0.175 g  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  (0.85 mmol). The phosphine was purified by fractional distillation at 90°C (18 mbar), dissolved in degassed diethyl ether and converted into the respective tetrafluoroborate salt as described above in 63% yield (15.5 g, 54 mmol).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.92 (d,  $J$  = 462 Hz, 1H, PH), 1.62 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 27H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 37.1 (d,  $J$  = 28.7 Hz), 30.1 ppm.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz)  $\delta$  = 52.3 ppm.<sup>[86]</sup>



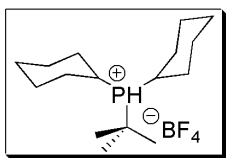
**Di-*tert*.-butylcyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (L15·HBF<sub>4</sub>):** Preparation was done with



11.9 g chlorocyclohexane (100 mmol), 2.9 g magnesium (120 mmol), 15.4 g chloro-di-*tert*.-butylphosphine **7** (85 mmol) and 0.175 g CuBr·DMS (0.85 mmol).

The phosphine was converted into the respective phosphonium salt as described above in 75% yield (20.2 g, 64 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.86 (d, *J* = 469 Hz, 1 H, PH), 2.57 (m, 1H, cyclohexyl-H), 2.17 (m, 2H, cyclohexyl-H), 1.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.55 (m, 8H, cyclohexyl-H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 34.8 (d, *J* = 32.1 Hz), 32.5 (d, *J* = 34.3 Hz), 29.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 28.5, 27.1 (d, *J* = 12.0 Hz), 25.3 ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ = 46.2 ppm.

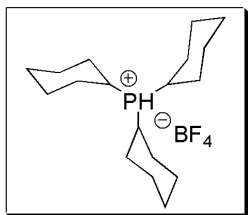
***tert*.-Butyldicyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (L16·HBF<sub>4</sub>):** Preparation was done with



9.3 g *tert*.-butylchloride (100 mmol), 2.9 g magnesium (120 mmol) and 13.5 g *tert*.-butyldichlorophosphine **49** (85 mmol). The phosphine was converted into the respective phosphonium salt as described above in 78% yield (22.7 g, 66 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.70 (d, *J* = 469 Hz, 1H, PH), 2.58 (m, 2H, cyclohexyl-H), 2.10 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.89 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (m, 12H, cyclohexyl-H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 32.0 (d, *J* = 36.2 Hz), 30.5 (d, *J* = 35.8 Hz), 29.5 (d, *J* = 3.7 Hz), 28.5 (d, *J* = 3.5 Hz), 27.2, 26.7 (d, *J* = 11.6 Hz), 26.5 (d, *J* = 11.7 Hz), 25.2 ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ = 38.9 ppm.<sup>[232]</sup>

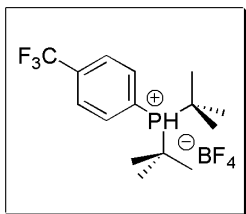
**Tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (L5·HBF<sub>4</sub>):** Preparation was done with 11.9 g chloro-



cyclohexane (100 mmol), 2.9 g magnesium (120 mmol) and 19.8 g chlorodicyclohexylphosphine **11** (85 mmol). The phosphine was converted into the respective phosphonium salt as described above in 79% yield (24.7 g, 67 mmol).

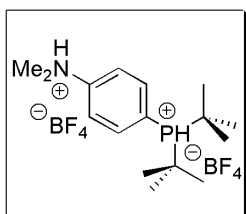
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.71 (dq, *J* = 471 / 4.1 Hz, 1H, PH), 2.50 (m, 3H, cyclohexyl-H), 1.64 (m, 30H, cyclohexyl-H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 28.2 (d, *J* = 39.1 Hz), 28.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 26.3, d, *J* = 12.8 Hz), 25.2 ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ = 28.9 ppm.<sup>[232]</sup>

**Di-*tert*.-butyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]phosphonium tetrafluoroborate (L36·HBF<sub>4</sub>):** Preparation



was done with 0.675 g 4-bromobenzotrifluoride (3 mmol), 0.95 g magnesium (3.9 mmol), 0.459 g chloro-di-*tert*.-butylphosphine **7** (2.55 mmol) and 5 mg CuBr·DMS (26  $\mu$ mol). The phosphine was converted into the respective phosphonium salt as described above in 74% yield (0.714 g, 1.89 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.19 (br s, 2H, aryl-H), 7.93 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, aryl-H), 7.82 (d,  $J$  = 490.6 Hz, 1H, PH), 1.55 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 136.4 (q,  $J$  = 33.2 Hz), 136.2, 127.2 (2 resonances), 123.0 (q,  $J$  = 274.6 Hz), 34.6 (d,  $J$  = 32.7 Hz), 27.8 ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 40.5 ppm.<sup>[233 a-c]</sup>

**Di-*tert*.-butyl[4-(*N,N*-dimethylammonio)phenyl]phosphonium-di-tetrafluoroborate (L37·2HBF<sub>4</sub>):**

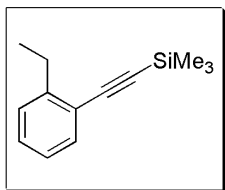


Preparation was done with 0.600 g 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (3 mmol) 0.95 g magnesium (3.9 mmol), 0.459 g chloro-di-*tert*.-butylphosphine **7** (2.55 mmol) and 5 mg CuBr·DMS (26  $\mu$ mol). The phosphine was converted into the respective phosphonium salt with 2.1 eq. HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O as described above in 65% yield (0.731 g, 1.65 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> = 3:1)  $\delta$  = 7.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 4H, aryl-H), 6.94 (d,  $J$  = 473.2 Hz, 1H, PH), 3.17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.16 (br s, 1H, NH), 1.48 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121 MHz)  $\delta$  = 43.4 ppm.<sup>[234 a-b]</sup>

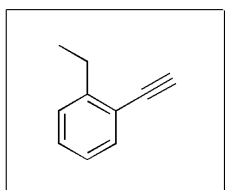


### 5.6.2. Syntheses of Alkynes and Precursors

**[(2-Ethylphenyl)ethynyl]trimethylsilane (40):** 36.8 mg  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  (125  $\mu\text{mol}$ ), 85.6 mg  $\text{L16} \cdot \text{HBF}_4$  (250  $\mu\text{mol}$ ) and 17.9 mg  $\text{CuI}$  (93.8  $\mu\text{mol}$ ), corresponding to a catalyst loading of 0.5 mol% with a  $\text{Pd/Cu/PR}_3$  ratio of 4:8:3, were weighed in an oven dried two-necked SCHLENK-flask fitted with reflux condenser and septum. Subsequently, 100 mL of  $\text{HNiPr}_2$  were transferred to the flask via cannula and 4.6 g 1-bromo-2-ethylbenzene (25 mmol) added with a syringe. The mixture was carefully degassed using “freeze and thaw”-technique. After being warmed to room temperature, the mixture was stirred at 80°C for 10 minutes. The reaction was initiated by the addition of 2.6 g trimethylsilylacetylene (26 mmol, 1.05 eq.) and stirred for 8 hours. After the mixture was cooled to room temperature, the precipitate was filtered off via suction filtration and washed with  $\text{HNiPr}_2$  twice. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography using  $\text{Cy/EE} = 20:1$ . After removal of the eluent, **40** was isolated in 88% yield (4.5 g, 22 mmol).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.44$  (dd,  $J = 7.6/1.3$  Hz, 1H, aryl-H), 7.20 (m, 3H, aryl-H), 2.83 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.27 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146.9$ , 132.5, 128.8, 128.0, 125.6, 122.4, 104.1, 97.9, 27.9, 14.8, 0.2 ppm.<sup>[235]</sup>

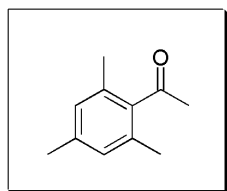


**1-Ethynyl-2-ethylbenzene (41):** In a SCHLENK-flask, 4.1 g [(2-ethylphenyl)ethynyl]trimethylsilane **40** (20 mmol) were dissolved in 125 mL dry THF. Subsequently, 7.3 g  $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (23 mmol, 1.2 eq.) were added to the mixture and the colour of the solution changes from yellow to dark-brown. After being stirred for two hours at room temperature, 60 mL water was added and the aqueous layer extracted twice with 60 mL MTBE. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the volatiles removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography using cyclohexane as eluent and **41** isolated as pale yellow liquid in 94% yield (2.4 g, 18.8 mmol).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.49$  (dd,  $J = 7.6/1.3$  Hz, 1H, aryl-H), 7.30 (m, 1H, aryl-H), 7.23 (m, 1H, aryl-H), 7.16 (td,  $J = 7.4/1.6$  Hz, 1H, aryl-H), 3.25 (s, 1H, ethynyl-H), 2.85 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 147.0$ , 133.0, 129.1, 128.1, 125.7, 121.4, 82.5, 80.6, 27.7, 14.9 ppm.<sup>[235]</sup>

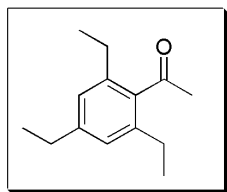


**General procedure for the synthesis of aromatic ketones 42 - 44:** In a three-necked flask equipped with dropping funnel and reflux condenser, acetyl chloride (1.05 eq.) was added to a stirred suspension of aluminium chloride (1.2 eq.) in carbon disulfide at 0 °C. Subsequently, the respective 1,3,5-substituted trialkylbenzene was added dropwise at this temperature and stirring was continued until the formation of hydrogen chloride ceased. The reaction mixture was refluxed overnight and allowed to cool to room temperature. After hydrolysis with ice water, the formed precipitate was dissolved by adding a few drops of concentrated HCl and the aqueous layer extracted twice with MTBE. The combined organic layers were washed with 2% NaOH, water and dried over potassium carbonate.<sup>[236]</sup> After removal of the volatiles the residue was purified either by distillation or column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate mixtures as eluent. Following this procedure, the compounds are isolated in typically 80 - 92% yield.

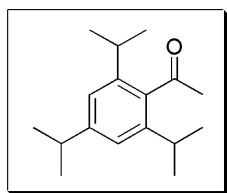
**1-(2,4,6-Trimethylphenyl)ethanone (42):** Preparation was done with 20.0 g AlCl<sub>3</sub> (150 mmol), 10.3 g acetyl chloride (131 mmol) and 15.0 g mesitylene (125 mmol) in 200 mL CS<sub>2</sub>. The residue was purified by fractional distillation and **42** isolated as colourless liquid in 92% yield (18.7 g, 115 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.84 (s, 2H, aryl-H), 2.46 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 208.4, 140.0, 138.3, 132.3, 128.5, 32.2, 21.0, 19.1 ppm.<sup>[237]</sup>



**1-(2,4,6-Triethylphenyl)ethanone (43):** Preparation was done with 11.0 g AlCl<sub>3</sub> (83 mmol), 5.8 g acetyl chloride (72 mmol) and 11.2 g 1,3,5-triethylbenzene (69 mmol) in 120 mL CS<sub>2</sub>. The resulting residue was purified by column chromatography (Cy/EE = 20:1) and yielded 12.4 g of **43** as colourless oil (61 mmol, 88%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.92 (s, 2H, aryl-H), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, *p*-CH<sub>2</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 208.9, 144.9, 139.3, 138.7, 125.7, 33.3, 28.8, 26.3, 16.0, 15.6 ppm.



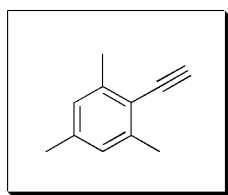
**1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethanone (44):** Preparation was done with 16.0 g AlCl<sub>3</sub> (120 mmol), 8.2 g acetyl chloride (105 mmol) and 20.4 g 1,3,5-triisopropylbenzene (100 mmol) in 200 mL CS<sub>2</sub>. The resulting solid residue was purified by column chromatography (Cy/EE = 30:1) and yielded 19.7 g of **44** as colourless solid (80 mmol, 80%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.01 (s, 2H, aryl-H), 2.89 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.74 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.49 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.26 (d,



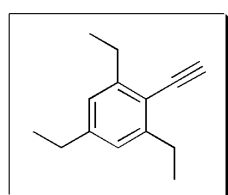
$J = 6.9$  Hz, 6H,  $p$ -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $o$ -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 209.4, 149.5, 143.3, 138.5, 121.2, 34.5, 34.0, 31.1, 24.5, 24.1$  ppm.<sup>[238]</sup>

**General procedure for the synthesis of acetylenes 45 - 47 and 59:** According to a method reported by NEGISHI et al., the respective aromatic ketone was added to 1.05 eq. of a freshly prepared solution of LDA in THF ( $c = 2$  mmol·mL<sup>-1</sup>) at -78 °C. Stirring was continued at this temperature for one hour. Subsequently, diethyl chlorophosphate (1.1 eq.) was added. After warming to room temperature, the reaction mixture was added dropwise to 2.25 eq. of a stirred solution of LDA in THF ( $c = 2$  mmol·mL<sup>-1</sup>) at -78 °C and stirred overnight at room temperature. The dark solution was hydrolysed with water and the aqueous layer extracted twice with THF. The organic layer was washed successively with 1 M HCl, water, saturated NaHCO<sub>3</sub>-solution and dried over MgSO<sub>4</sub>.<sup>[202]</sup> After evaporation of the volatiles, the residue was purified by column chromatography using cyclohexane as eluent.

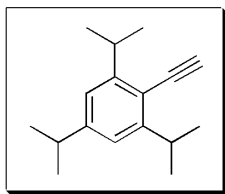
**2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene (45):** Preparation was done with 15.0 g 1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethanone **42** (93 mmol, dissolved in 20 mL THF), 307 mmol LDA (deprotonation step: 98 mmol, elimination step: 209 mmol) and 17.6 g diethyl chlorophosphate (102 mmol). Purification as described above yielded 72% of **45** (10.9 g, 67 mmol) as colourless liquid. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6.90$  (d,  $J = 0.6$  Hz, 2H, aryl-H), 3.48 (s, 1H, ethynyl-H), 2.45 (s, 6 H,  $o$ -CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H,  $p$ -CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 140.9, 138.2, 127.7, 119.1, 84.7, 81.5, 21.4, 21.0$  ppm.<sup>[239]</sup>



**2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzene (46):** Preparation was done with 7.0 g 1-(2,4,6-triethylphenyl)ethanone **43** (34 mmol, dissolved in 10 mL THF), 113 mmol LDA (deprotonation step: 36 mmol, elimination step: 77 mmol) and 6.2 g diethyl chlorophosphate (36 mmol). Purification as described above yielded 69% of **46** (4.3 g, 23.6 mmol) as colourless oil. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6.94$  (s, 2H, aryl-H), 3.42 (s, 1H, ethynyl-H), 2.86 (q,  $J = 7.6$  Hz, 4H,  $o$ -CH<sub>2</sub>), 2.65 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $p$ -CH<sub>2</sub>), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H,  $o$ -CH<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $p$ -CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 147.4, 145.0, 125.1, 117.9, 83.9, 81.0, 29.1, 28.1, 15.5, 15.0$  ppm.

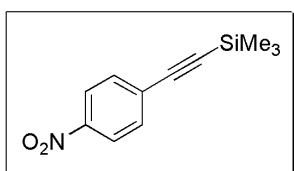


**2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene (47):** Preparation was done with 12.3 g 1-(2,4,6-triisopropyl-



phenyl)ethanone **44** (50 mmol, dissolved in 15 mL THF), 166 mmol LDA (deprotonation step: 53 mmol, elimination step: 113 mmol) and 9.1 g diethyl chlorophosphate (53 mmol). Purification as described above yielded 58% of **47** (6.6 g, 28.9 mmol) as colourless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.01 (s, 2H, aryl-H), 3.57 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 2H,  $o\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.43 (s, 1H, ethynyl-H), 2.92 (hept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H,  $p\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 12H,  $o\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $p\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151.5, 149.7, 120.4, 117.5, 84.4, 81.0, 34.7, 31.8, 24.1, 23.4 ppm.<sup>[240]</sup>

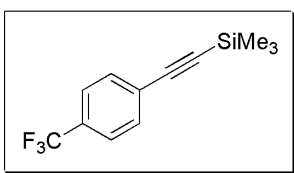
**Trimethyl[(4-nitrophenyl)ethynyl]silane (53):** 154 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 mol%, 0.68 mmol), 892 mg



$\text{PPh}_3$  **L1** (10 mol%, 3.4 mmol), 65 mg CuI (1 mol%, 0.34 mmol) and 6.7 g 1-bromo-4-nitrobenzene (33 mmol) were placed in a 500 mL SCHLENK flask. Subsequently, 200 mL triethylamine were added and the resulting suspension carefully degassed using “freeze and thaw”-technique. To this suspen-

sion, 6.8 g trimethylsilylacetylene (69 mmol) were added via syringe and the reaction mixture stirred for 18 hours at 65 °C. After cooling to room temperature, the precipitate is filtered off, washed several times with 5 mL ethyl acetate and the filtrate collected. The volatiles were removed in vacuo and the resulting solid residue purified by column chromatography (Cy:EE = 50:1). **53** was isolated in 97% yield (6.9 g, 32 mmol).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.16 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 7.59 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 0.27 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 147.3, 132.8, 130.1, 123.6, 102.9, 100.8, -0.15 ppm.<sup>[220]</sup>

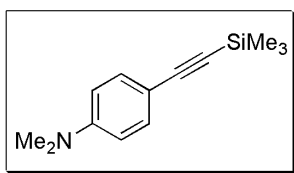
**Trimethyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethynyl]silane (54):** 97 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 mol%, 0.35 mmol),



472 mg  $\text{PPh}_3$  **L1** (10 mol%, 1.8 mmol), 34 mg CuI (1 mol%, 0.18 mmol) and 3.9 g 4-bromobenzotrifluoride (17.5 mmol) were placed in a 250 mL SCHLENK flask. Subsequently, 100 mL triethylamine were added and the resulting suspension carefully degassed using “freeze and thaw”-technique.

To this suspension, 3.6 g trimethylsilylacetylene (37 mmol) were added via syringe and the reaction mixture stirred for 18 hours at 65 °C. After cooling to room temperature, the precipitate is filtered off, washed several times with 5 mL ethyl acetate and the filtrate collected. The volatiles were removed in vacuo and the resulting solid residue purified by column chromatography (Cy:EE = 50:1). **54** was isolated in 95% yield (4.1 g, 16.6 mmol).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.56 (s, 4H, aryl-H), 0.27 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 132.3, 130.3 (q,  $J$  = 32.9 Hz), 125.3 (q,  $J$  = 3.6 Hz), 124.1 (q,  $J$  = 272.1 Hz), 103.6, 97.4, 0.04 ppm.<sup>[241]</sup>

**N,N-Dimethyl-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzenamine (55):** 97 mg Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mol%, 0.35 mmol),

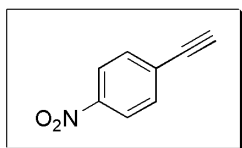


472 mg PPh<sub>3</sub> **L1** (10 mol%, 1.8 mmol), 34 mg CuI (1 mol%, 0.18 mmol) and 3.5 g 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (17.5 mmol) were placed in a 250 mL Schlenk flask. Subsequently, 100 mL triethylamine were added and the resulting suspension carefully degassed using “freeze and thaw”-technique.

To this suspension, 3.6 g trimethylsilylacetylene (37 mmol) were added via syringe and the reaction mixture stirred for 18 hours at 65 °C. After cooling to room temperature, the precipitate is filtered off and washed several times with 5 mL ethyl acetate. The volatiles were removed in vacuo and the resulting solid residue purified by column chromatography (Cy:EE = 50:1) and **55** isolated in 58% yield (2.2 g, 10.2 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 2.97 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.25 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.4, 133.3, 111.8, 110.1, 106.7, 91.3, 40.3, 0.4 ppm.<sup>[242]</sup>

**Alternative preparation of 55:** 37 mg Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (0.125 mmol) 86 mg **L16**·HBF<sub>4</sub> (0.25 mmol) and 18 mg CuI (0.094 mmol), corresponding to a catalyst loading of 0.5 mol% with a Pd/Cu/PR<sub>3</sub> ratio of 4:8:3, were weighed in an oven dried two-necked SCHLENK-flask fitted with reflux condenser and septum. Subsequently, 125 mL of HNiPr<sub>2</sub> were transferred to the flask via cannula and 5.0 g 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (25 mmol) added with a syringe. The mixture was carefully degassed. After being warmed to room temperature, the mixture was stirred at 80 °C for 10 minutes. The reaction was initiated by the addition of 2.6 g trimethylsilylacetylene (26 mmol, 1.05 eq.) and stirred for 8 hours. After the mixture was cooled to room temperature, the precipitate was filtered off via suction filtration and washed with HNiPr<sub>2</sub> twice. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography using petrol ether as eluent and yielded 4.0 g of **55** (21 mmol, 85%).

**4-Ethynylnitrobenzene (56):** In a SCHLENK-flask, 3.3 g trimethyl[(4-nitrophenyl)-ethynyl]silane **53**

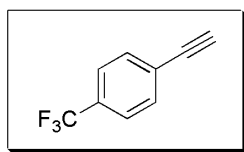


(15 mmol) were dissolved in 50 mL MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, v/v) and 8.7 g KF (150 mmol, 10 eq.) were added. The mixture was warmed to 50 °C and stirred overnight. After being warmed to room temperature the solvent was evaporated.

Water (30 mL) was added and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> twice.

The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles evaporated in vacuo. The residue was purified by using a short silica gel plug using Cy/EE = 10:1 as eluent and **56** isolated in 99% yield as yellow oil (2.2 g, 14.9 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 3.28 (s, 1H, ethynyl-H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.5, 132.0, 127.9, 122.5, 81.3, 80.6 ppm.<sup>[220]</sup>

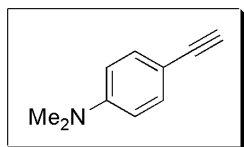
**4-Ethynyltrifluorotoluene (57):** In a SCHLENK-flask, 4.0 g trimethyl{[4-(trifluoro-methyl)phenyl]-ethynyl}silane **54** (16.5 mmol) were dissolved in 50 mL MeOH and 9.6 g KF (165 mmol, 10 eq.) were added. The mixture was warmed to 50 °C and stirred overnight. After being warmed to room temperature the solvent was evaporated.



Water (30 mL) was added and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> twice.

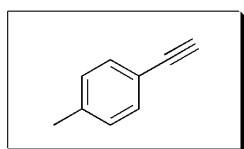
The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles evaporated in vacuo. The residue was purified by using a short silica gel plug using Cy/EE = 10:1 as eluent and **57** isolated in 99% yield as yellow liquid (2.8 g, 16.5 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.59 (s, 4H, aryl-H), 3.19 (s, 1H, ethynyl-H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 132.6, 130.8 (q, *J* = 32.9 Hz), 126.1, 125.4 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.0 (q, *J* = 272.7 Hz), 82.4, 79.7 ppm.<sup>[243]</sup>

**1-Ethynyl-4-*N,N*-dimethylaniline (58):** In a SCHLENK-flask, 2.2 g *N,N*-dimethyl-4-[(trimethylsilyl)-ethynyl]benzenamine **55** (10 mmol) were dissolved in 100 mL THF. Subsequently, 3.8 g TBAF · 3H<sub>2</sub>O (12 mmol, 1.2 eq.) were added to the mixture and the colour of the solution changed from yellow to dark-brown immediately. After being stirred for two hours at room temperature, water (50 mL) was added and



the aqueous layer extracted twice with 25 mL MTBE. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (Cy/EE = 15:1) and yielded 1.4 g of **58** (9.7 mmol, 97%) as a slight yellow solid. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, aryl-H), 2.99 (s, 1H, ethynyl-H), 2.98 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.5, 133.3, 111.8, 108.9, 85.0, 74.9, 40.3 ppm.<sup>[242]</sup>

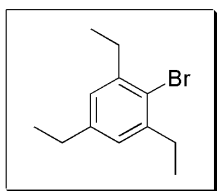
**1-Ethynyl-4-methylbenzene (59):** Preparation was done with 4.2 g 4'-methylacetophenone (31 mmol, dissolved in 10 mL THF), 104 mmol LDA (deprotonation step: 33 mmol, elimination step: 71 mmol) and 5.9 g diethyl chlorophosphate (34 mmol). In contrast to the general procedure, the crude product was purified via column chromatography using petrol ether as eluent. After removal of the



eluent under reduced pressure, **59** was isolated in 65% yield (2.4 g, 20 mmol) as colourless liquid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K) δ = 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz 2H, aryl-H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, aryl-H), 3.04 (s, 1H, ethynyl-H), 2.36 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 300 K): δ = 138.9, 131.8, 129.0, 119.0, 83.8, 76.4, 21.5 ppm.<sup>[244]</sup>

### 5.6.3. Syntheses of 1,3,5-Substituted Aryl Bromides

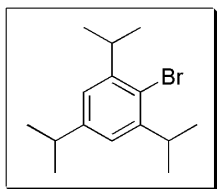
**2-Bromo-1,3,5-triethylbenzene (48):** This compound was synthesized following a procedure reported



by FUSON et al.<sup>[203]</sup> In a 100 mL three-necked flask equipped with reflux condenser and dropping funnel, 1,3,5-triethylbenzene (8.0 g, 49 mmol) was dissolved in 10 mL of carbon tetrachloride and iron powder (0.25 g, 4.4 mmol) was added. Subsequently, 7.9 g bromine (49 mmol) were dissolved in 10 mL of carbon tetra-

chloride and transferred to the dropping funnel. The reaction mixture was protected from light by enwrapping the flask with aluminium foil and cooled to 0 °C. The bromine solution was added within two hours at 0 °C and after complete addition stirred overnight. Dichloromethane (10 mL) was added and the reddish-brown solution washed successively with 30 mL portions of water, 10% sodium hydroxide solution and again with water. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent evaporated in vacuo. Purification by column chromatography using cyclohexane as eluent afforded 10.9 g of **48** (45 mmol, 92%) as colourless oil. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.94 (s, 2H, aryl-H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, *o*-CH<sub>2</sub>), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *p*-CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, *o*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 143.7, 143.3, 126.8, 123.4, 30.3, 28.5, 15.7, 14.6 ppm.<sup>[245]</sup>

**2-Bromo-1,3,5-triisopropylbenzene (8):** This compound was synthesized following a procedure



reported by MILLER et al.<sup>[204]</sup> In a 1000 mL three-necked flask fitted with a reflux condenser and dropping funnel, 1,3,5-triisopropylbenzene (51.1 g, 250 mmol) was dissolved in 150 mL DMF, protected from light and cooled to 0 °C. Subsequently, 159.8 g of bromine (4.0 eq., 1 mol) were dissolved in 250 mL DMF and added to

the solution while maintaining the reaction temperature below 30 °C. After complete addition, the reaction mixture was stirred for two hours and the resulting solution poured into an ice-cold aqueous solution of 100 g sodium sulfite in 300 mL water. The aqueous layer was extracted twice with 250 mL cyclohexane. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed under reduced pressure. The residue was purified by fractional distillation in vacuo using a vigreux column and yielded 50.1 g of **8** (177 mmol, 71%) as colourless oil. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.03 (s, 2H, aryl-H), 3.53 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 18H, *o*-/*p*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 148.0, 147.6, 123.7, 122.4, 34.2, 33.7, 24.2, 23.3 ppm.<sup>[246]</sup>



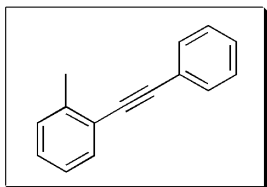
---

#### 5.6.4. Syntheses of Literature-Known SONOGASHIRA Products

---

**General Procedure:** The following procedure is representative for syntheses of SONOGASHIRA cross-coupling products on a 10 mmol scale with a catalyst loading of 0.25 mol% (Pd/phosphine/Cu = 4:8:3) relative to the aryl bromide.  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  (7.1 mg, 0.025 mmol), 0.05 mmol of the respective phosphonium salt and CuI (3.6 mg, 0.019 mmol) were weighed in an oven dried two-necked SCHLENK-flask fitted with a reflux condenser.  $\text{HNiPr}_2$  (50 mL, 5 mL·mmol<sup>-1</sup> aryl bromide) was transferred to the flask via cannula and the respective *ortho*-alkylated aryl bromide transferred to the flask with a syringe. The mixture was then carefully degassed via “freeze and thaw”-technique. After being warmed to room temperature, the mixture was stirred at 80 °C for 10 minutes and 1.05 eq. of the respective acetylene were added via syringe. The precipitation of  $\text{H}_2\text{NiPr}_2\text{Br}$  indicated the onset of the reaction and stirring is continued for the appropriate time (see table 4-12). After the mixture was cooled to room temperature, the precipitate was separated via suction filtration (glass frit G4) and washed twice with  $\text{HNiPr}_2$ . The volatiles were removed in vacuo and the residue purified by column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate mixtures. The method is suitable for syntheses on a scale up to 75 mmol. Following this general procedure, the cross-coupling products are typically obtained in 69 - 97% yield. All analytical data were in accordance with those published in literature.

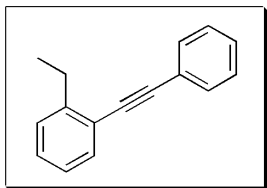
**1-Methyl-2-(phenylethynyl)benzene (64):** This compound was isolated from the reaction of



2-bromotoluene (342 mg, 2.0 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as yellow oil (371 mg, 97%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*Bu<sub>2</sub>PCy **L15** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.46 (m, 3H, aryl-H), 7.27 (m, 3H, aryl-H), 7.13 (m, 3H, aryl-H), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.3, 132.0, 131.7, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 125.7, 123.7, 123.2, 93.5, 88.5, 20.9 ppm.<sup>[148]</sup>

**1-Ethyl-2-(phenylethynyl)benzene (65):** This compound was isolated from the reaction of 1-bromo-

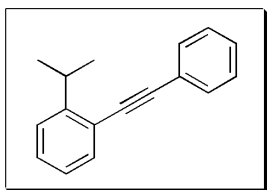


2-ethylbenzene (370 mg, 2 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (358 mg, 87%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*Bu<sub>2</sub>PCy **L15** was used. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.51 (m, 3H, aryl-H), 7.16 (m, 6H, aryl-H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

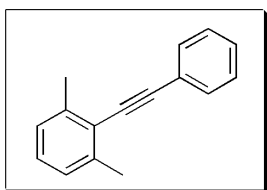
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.4, 132.3, 131.6, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 125.8, 123.8, 122.5, 93.0, 88.3, 28.0, 15.0 ppm.<sup>[247]</sup>



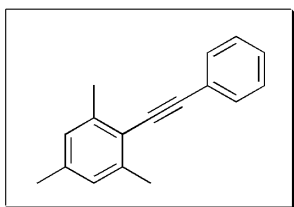
**1-Isopropyl-2-(phenylethynyl)benzene (66):** This compound was isolated from the reaction of 1-bromo-2-isopropylbenzene (398 mg, 2 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (402 mg, 91%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*Bu<sub>2</sub>PCy **L15** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (m, 3H, aryl-H), 7.36 (m, 5H, aryl-H), 7.19 (m, 1H, aryl-H), 3.59 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.6, 132.5, 131.60, 128.8, 128.5, 128.3, 125.7, 125.1, 123.8, 122.2, 93.2, 88.4, 31.9, 23.2 ppm.<sup>[248]</sup>



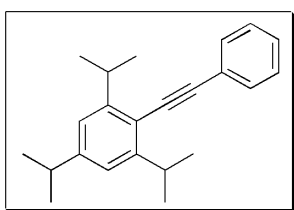
**1,3-Dimethyl-2-(phenylethynyl)benzene (67):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-*m*-xylene (370 mg, 2 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (355 mg, 86%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.58 (m, 2H, aryl-H), 7.38 (m, 3H, aryl-H), 7.11 (m, 3H, aryl-H), 2.55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.4, 131.5, 128.5, 128.2, 127.9, 126.8, 124.0, 123.1, 98.0, 87.3, 21.3 ppm.<sup>[148]</sup>



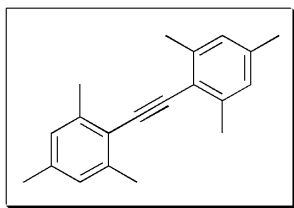
**1,3,5-Trimethyl-2-(phenylethynyl)benzene (68):** This compound was isolated from the reaction of bromomesitylene (398 mg, 2 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as a white solid (326 mg, 74%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.56 (m, 2H, aryl-H), 7.36 (m, 3H, aryl-H), 6.92 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H, aryl-H), 2.51 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.3, 137.9, 131.5, 128.5, 128.0, 127.8, 124.2, 120.1, 97.2, 87.5, 21.5, 21.1 ppm.<sup>[190]</sup>



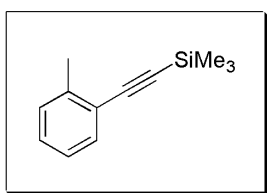
**1,3,5-Triisopropyl-2-(phenylethynyl)benzene (70):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene (567 mg, 2 mmol) with phenylacetylene **2** (215 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (420 mg, 69%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.56 (m, 2H, aryl-H), 7.36 (m, 3H, aryl-H), 7.04 (s, 2H, aryl-H), 3.64 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.94 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.8, 149.4, 131.4, 128.5, 128.0, 124.4, 120.5, 118.6, 96.9, 87.1, 34.7, 32.1, 24.1, 23.4 ppm.<sup>[186]</sup>



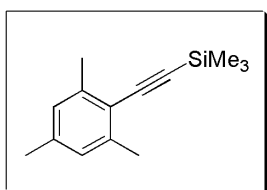
**1,1'-Ethyne-1,2-diylbis(2,4,6-trimethylbenzene) (76):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromomesitylene (398 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene **45** (303 mg, 2.1 mmol) as a white solid (437 mg, 83%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/tBuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.94 (s, 4H, aryl-H), 2.54 (s, 12H, o-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 6H, p-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.0, 137.5, 127.8, 121.0, 95.4, 21.6, 21.4 ppm.<sup>[249]</sup>



**Trimethyl(o-tolyl)ethynyl]silane (83):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromotoluene (8.6 g, 50 mmol) with trimethylsilylacetylene (5.2 g, 53 mmol) as yellow oil (8.6 g, 91%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/tBuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.44 (m, 1H, aryl-H), 7.17 (m, 3H, aryl-H), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.8, 132.3, 129.5, 128.6, 125.6, 123.1, 104.2, 98.3, 20.8, 0.2 ppm.<sup>[250]</sup>

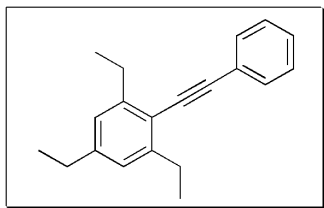


**(Mesitylethynyl)trimethylsilane (84):** This compound was isolated from the reaction of bromomesitylene (14.9 g, 75 mmol) with trimethylsilylacetylene (7.7 g, 79 mmol) as pale yellow oil (11.9 g, 73%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/tBuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 2.41 (s, 6H, o-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, p-CH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.6, 137.9, 127.6, 120.1, 103.2, 101.9, 21.5, 21.1, 0.37 ppm.<sup>[239]</sup>

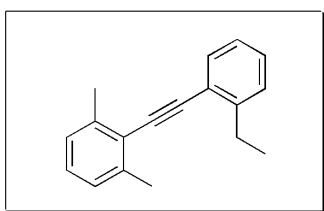


### 5.6.5. Syntheses of New SONOGASHIRA Products

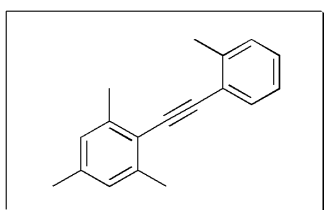
**1,3,5-Triethyl-2-(phenylethynyl)benzene (69):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-1,3,5-triethylbenzene (724 mg, 3 mmol) with phenylacetylene **2** (322 mg, 3.15 mmol) as colourless oil (362 mg, 69%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (m, 2H, aryl-H), 7.37 (m, 3H, aryl-H), 6.96 (s, 2H, aryl-H), 2.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>), 2.66 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *p*-CH<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.7, 144.7, 131.4, 128.5, 128.0, 125.2, 124.3, 118.9, 96.3, 87.1, 29.1, 28.3, 15.6, 15.1 ppm. HRMS (EI) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 262.1721, found 262.17034.



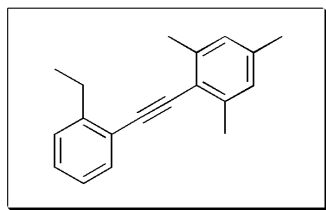
**2-[(2-Ethylphenyl)ethynyl]-1,3-dimethylbenzene (71):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-*m*-xylene (370 mg, 2 mmol) with 1-ethynyl-2-ethylbenzene **41** (273 mg, 2.1 mmol) as slight yellow oil (420 mg, 90%). A catalyst loading of 0.25 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.54 (m, 1H, aryl-H), 7.18 (m, 6H, aryl-H), 2.93 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.9, 140.3, 132.4, 128.5, 128.2, 127.8, 126.9, 125.8, 123.5, 123.1, 96.8, 90.7, 28.1, 21.4, 15.3 ppm. HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 234.1408, found 234.14032.



**1,3,5-Trimethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (72):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromotoluene (513 mg, 3 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene **45** (454 mg, 3.15 mmol) as a white solid (651 mg, 93%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (dd, *J* = 6.8/1.5 Hz 1H, aryl-H), 7.23 (m, 3H, aryl-H), 6.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 2.57 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2.53 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.2, 139.8, 137.8, 131.9, 129.6, 128.1, 127.8, 125.7, 124.0, 120.5, 96.3, 91.5, 21.5, 21.3, 21.2 ppm. HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 234.1408, found 234.13989; mp 38-39 °C.



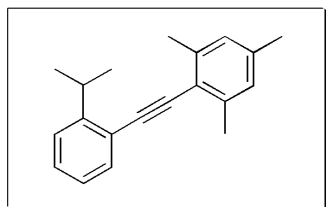
**1,3,5-Trimethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (73):** This compound was isolated from the reaction of 1-bromo-2-ethylbenzene (370 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-



1,3,5-trimethylbenzene **45** (303 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (422 mg, 85%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.51 (dt, *J* = 7.5/1.0 Hz, 1H, aryl-H), 7.19 (m, 3H, aryl-H), 6.89 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.8, 140.2, 137.8, 132.3, 128.3, 128.2, 127.8, 125.8, 123.3, 120.5, 96.0, 91.0, 28.1, 21.5, 21.2, 15.2 ppm. HRMS (EI) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 248.1565, found 248.15365.

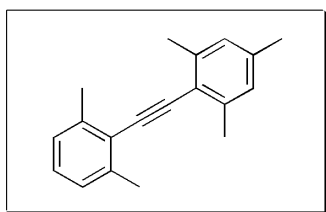
**1,3,5-Trimethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (74):** This compound was isolated from the reaction of 1-bromo-2-isopropylbenzene (398 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-



2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene **45** (303 mg, 2.1 mmol) as colourless oil (491 mg, 94%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.56 (m, 1H, aryl-H), 7.33 (m, 2H, aryl-H), 7.20 (m, 1H, aryl-H), 6.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 3.66 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.1, 140.2, 137.8, 132.5, 128.5, 127.8, 125.7, 125.0, 123.0, 120.5, 96.1, 91.3, 31.8, 23.3, 21.5, 21.2 ppm. HRMS (EI) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 262.1721, found 262.16913.

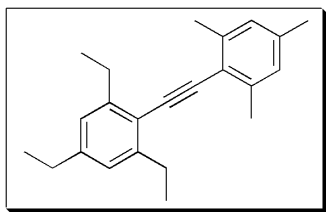
**2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-trimethylbenzene (75):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-*m*-xylene (398 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-



trimethylbenzene **45** (303 mg, 2.1 mmol) as a white solid (402 mg, 81%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.13 (m, 3H, aryl-H), 6.95 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 2.58 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.1, 137.8, 127.9, 127.6, 126.9, 124.0, 120.8, 96.2, 95.2, 21.8, 21.6, 21.5 ppm. HRMS (EI) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 248.1565, found 248.15380; mp 89-90 °C.

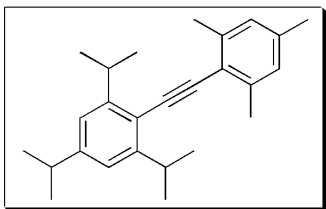
**1,3,5-Triethyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (77):** This compound was isolated from



the reaction of 2-bromo-1,3,5-triethylbenzene (724 mg, 3 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene **45** (454 mg, 3.15 mmol) as a white solid (749 mg, 82%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.99 (s, 2H, aryl-H), 6.95 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, aryl-H), 2.96 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, *p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.4, 144.4, 140.1, 137.6, 127.8, 125.2, 121.1, 119.7, 94.7, 94.3, 29.1, 28.5, 21.4, 15.6, 15.4 ppm. HRMS (EI) for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 304.2191, found 304.21780; mp 76-77 °C.

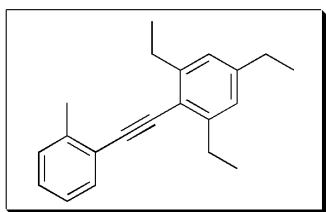
**1,3,5-Triisopropyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (78):** This compound was isolated



from the reaction of 2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene (850 mg, 3 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene **45** (454 mg, 3.15 mmol) as a white solid (778 mg, 75%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.06 (s, 2H, aryl-H), 6.94 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H, aryl-H), 3.74 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95

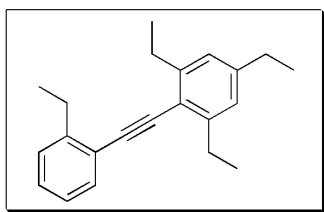
(hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.5, 149.1, 140.1, 137.6, 127.9, 121.1, 120.4, 119.4, 94.8, 94.5, 34.7, 32.0, 24.1, 23.6, 21.4 ppm. HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 346.266, found 346.26818; mp 84-85 °C.

**1,3,5-Triethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (79):** This compound was isolated from the



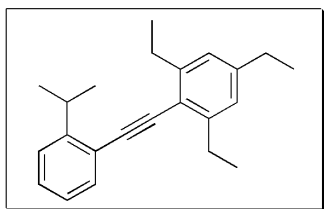
reaction of 2-bromotoluene (342 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene **46** (391 mg, 2.1 mmol) as yellow oil (514 mg, 93%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. The product contains 4% of the respective enyne byproduct 2,2'-(but-3-en-1-yne-1,3-diyl)bis(1,3,5-triethylbenzene). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (dd, *J* = 6.6/1.6 Hz, 1H, aryl-H), 7.25 (m, 3H, aryl-H), 6.99 (s, 2H, aryl-H), 2.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, *p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.6, 144.7, 139.7, 132.0, 129.6, 128.0, 125.7, 125.3, 124.2, 119.2, 95.3, 91.0, 29.1, 28.4, 21.1, 15.6, 15.2 ppm.

**1,3,5-Triethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (80):** This compound was isolated from the



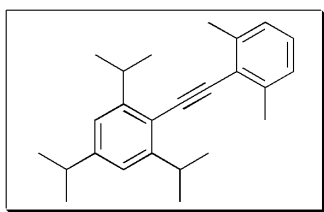
reaction of 1-bromo-2-ethylbenzene (370 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene **46** (391 mg, 2.1 mmol) as yellow oil (529 mg, 91%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/tBuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. The product contains 3% of the enyne byproduct 2,2'-(but-3-en-1-yne-1,3-diyl)bis(1,3,5-triethylbenzene). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (dt, *J* = 7.4/1.1 Hz, 1H, aryl-H), 7.25 (m, 3H, aryl-H), 6.98 (s, 2H, aryl-H), 2.95 (m, 6H, *o*-/*p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (m, 12H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 146.6, 145.8, 144.7, 132.4, 128.3, 128.2, 125.8, 125.3, 123.4, 119.3, 95.1, 90.5, 29.1, 28.4, 28.1, 15.6, 15.4, 15.3 ppm.

**1,3,5-Triethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (81):** This compound was isolated from the



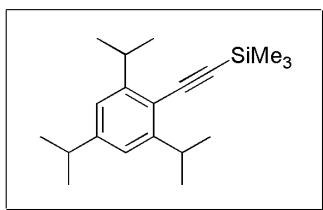
reaction of 1-bromo-2-isopropylbenzene (398 mg, 2 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene **46** (391 mg, 2.1 mmol) as yellow oil (548 mg, 90%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/tBuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. The product contains 3% of the enyne byproduct 2,2'-(but-3-en-1-yne-1,3-diyl)bis(1,3,5-triethylbenzene). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (m, 1H, aryl-H), 7.34 (m, 2H, aryl-H), 7.21 (m, 1H, aryl-H), 6.98 (s, 2H, aryl-H), 3.66 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.94 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H, *o*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, *p*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (m, 15H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.1, 146.6, 144.7, 132.4, 128.4, 125.7, 125.3, 125.0, 123.2, 119.3, 95.1, 90.7, 31.9, 29.1, 28.5, 23.4, 15.6, 15.3 ppm.

**2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (82):** This compound was isolated from



the reaction of 2-bromo-*m*-xylene (555 mg, 3 mmol) with 2-ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene **47** (697 mg, 3.15 mmol) as a slight yellow oil (491 mg, 70%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/PCy<sub>3</sub> **L5** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.13 (m, 3H, aryl-H), 7.07 (s, 2H, aryl-H), 3.75 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.57 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 150.6, 149.3, 140.2, 127.6, 127.0, 124.1, 120.4, 119.2, 95.3, 94.6, 34.7, 32.0, 24.1, 23.7, 21.5 ppm. HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub> (M<sup>+</sup>) calcd 332.2504, found 332.25207.

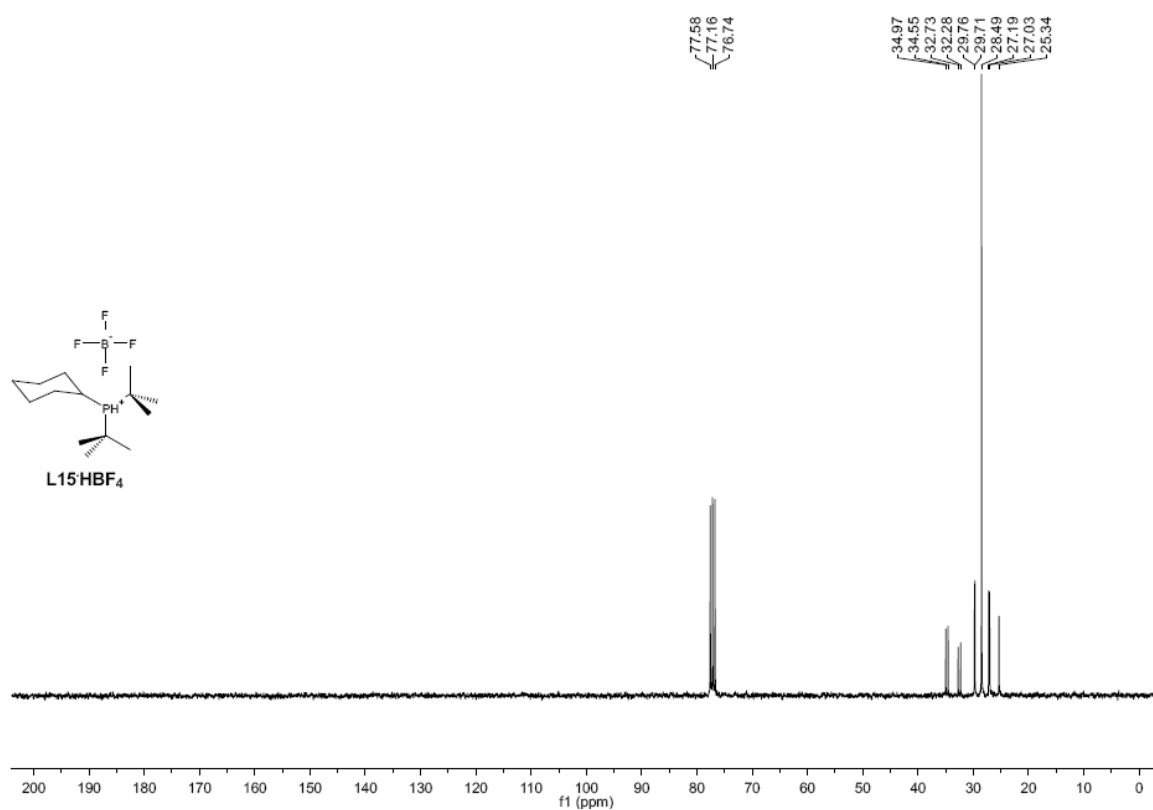
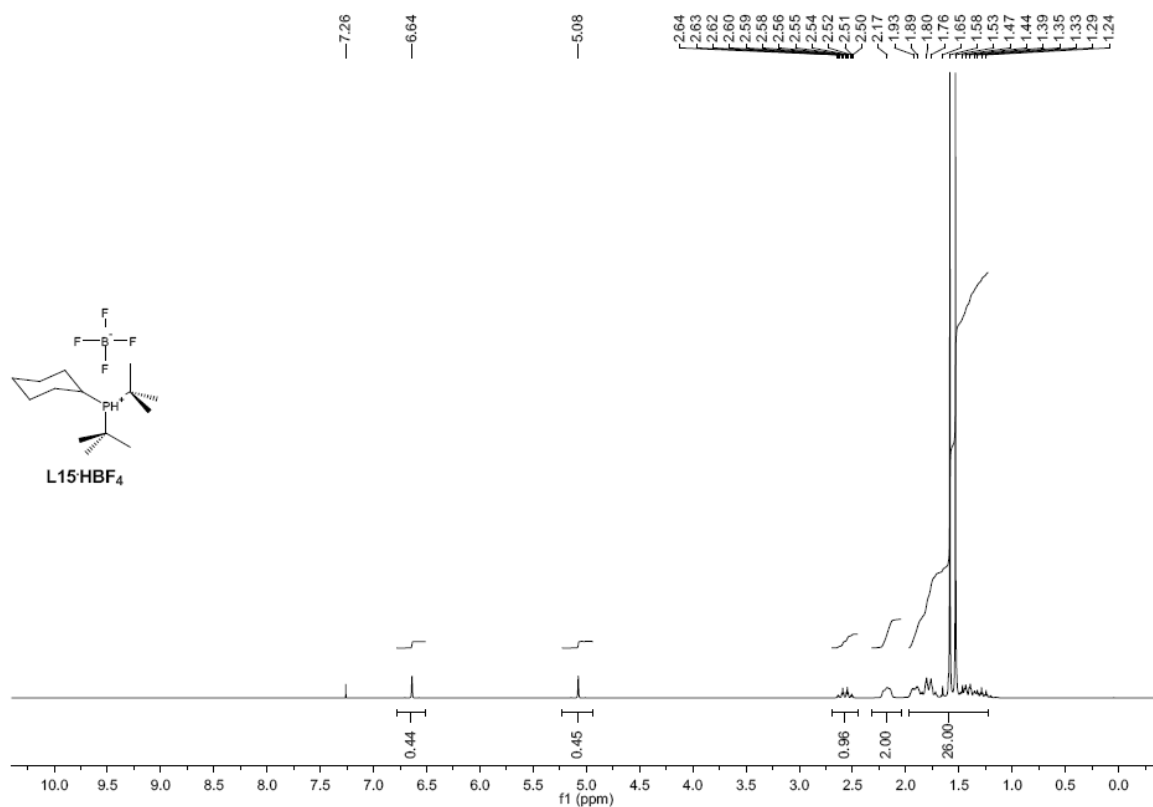
**Trimethyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)ethynyl]silane (85):** This compound was isolated from the reaction of 2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene (5.7 g, 20 mmol) with trimethylsilylacetylene (2.4 g, 24 mmol) as pale yellow crystals (4.3 g, 72%). A catalyst loading of 0.5 mol% Pd/*t*BuPCy<sub>2</sub> **L16** was used. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.97 (s, 2H, aryl-H), 3.52 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, *o*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.89 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, *p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 18H, *o*-/*p*-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.27 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 151.2, 149.4, 120.3, 118.7, 102.9, 101.9, 34.7, 31.9, 24.1, 23.3, 0.2 ppm. HRMS (EI) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>Si (M<sup>+</sup>) calcd 300.2273, found 300.22474; mp 58-59 °C.



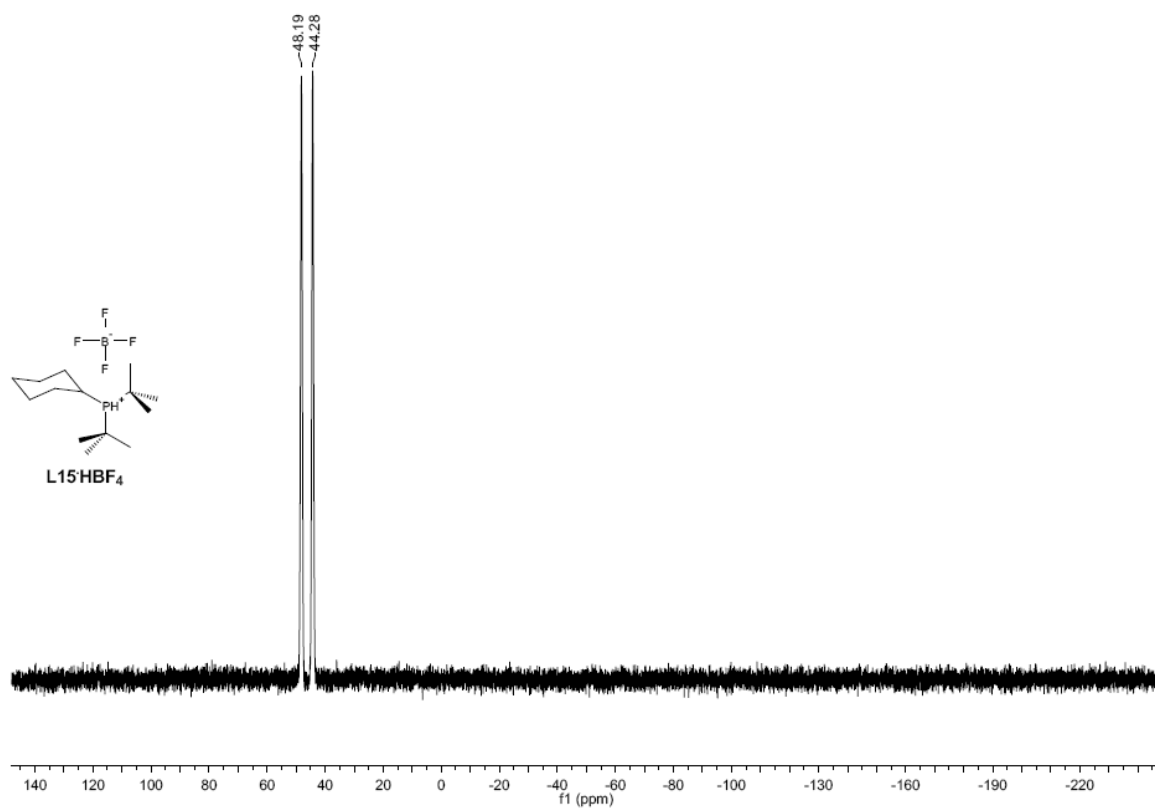
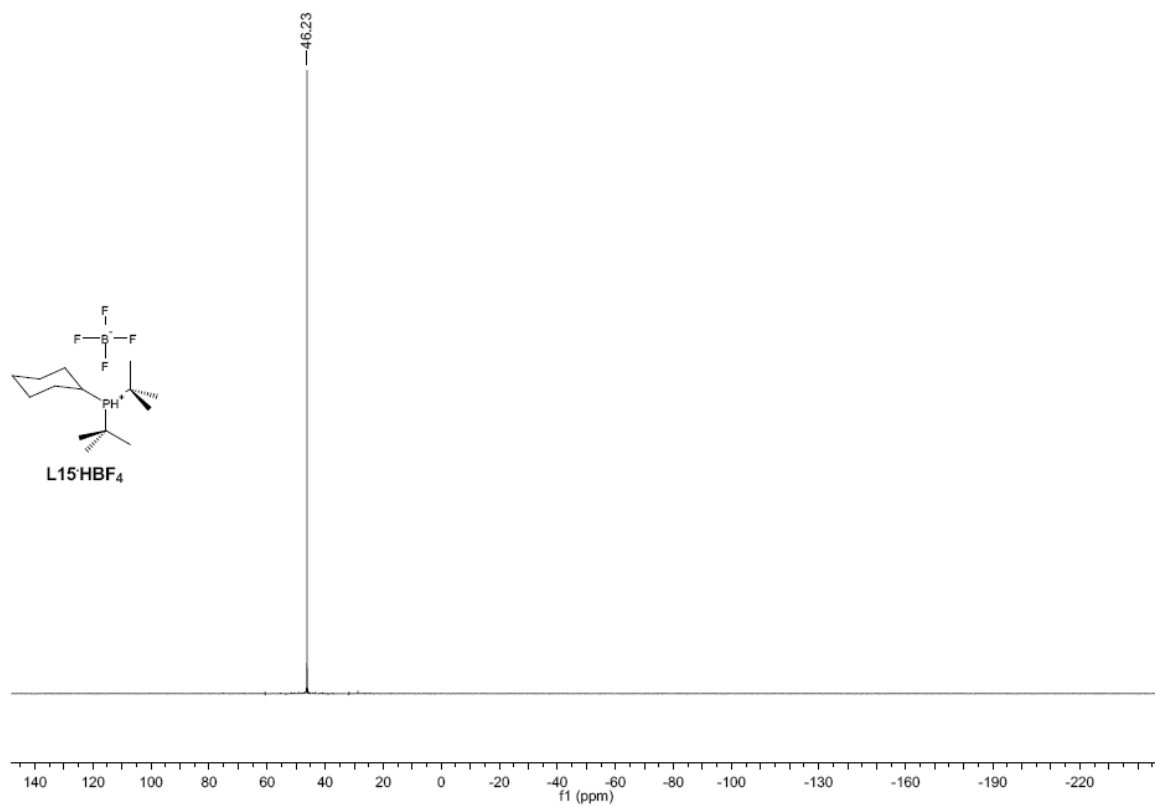
## 6. Appendix

### 6.1. NMR Spectra of Synthesized Compounds

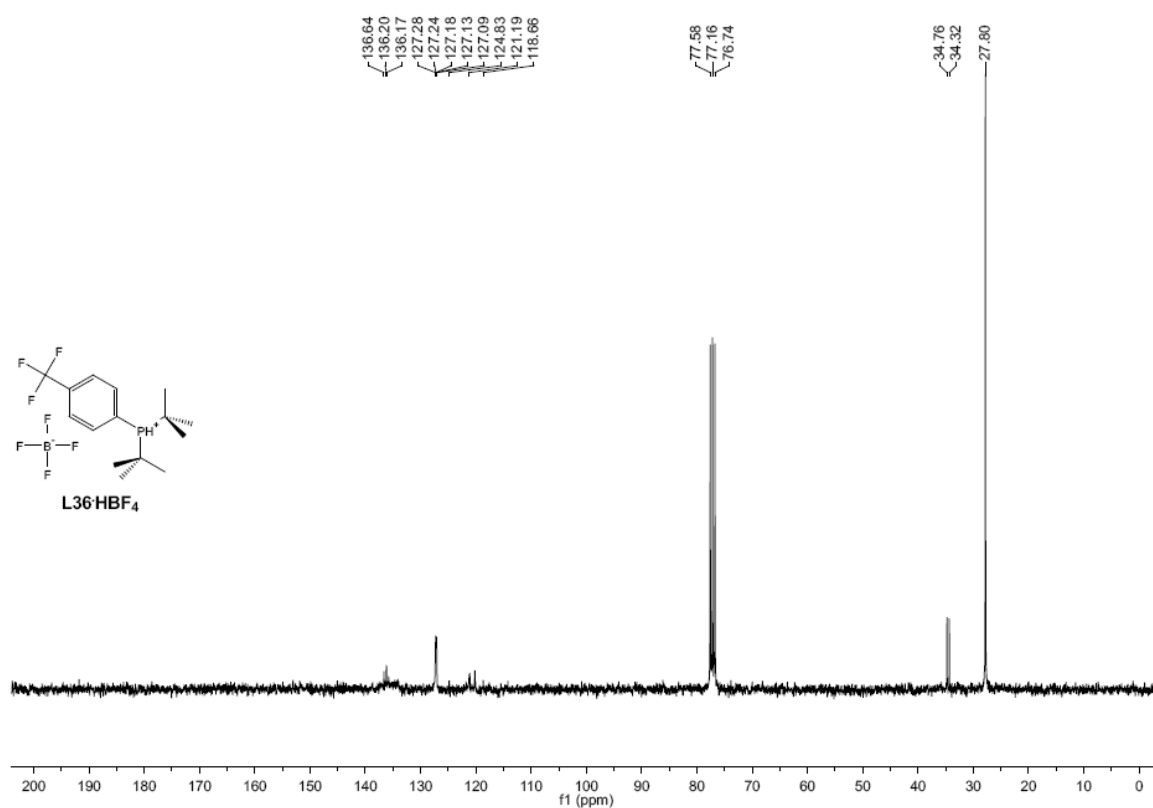
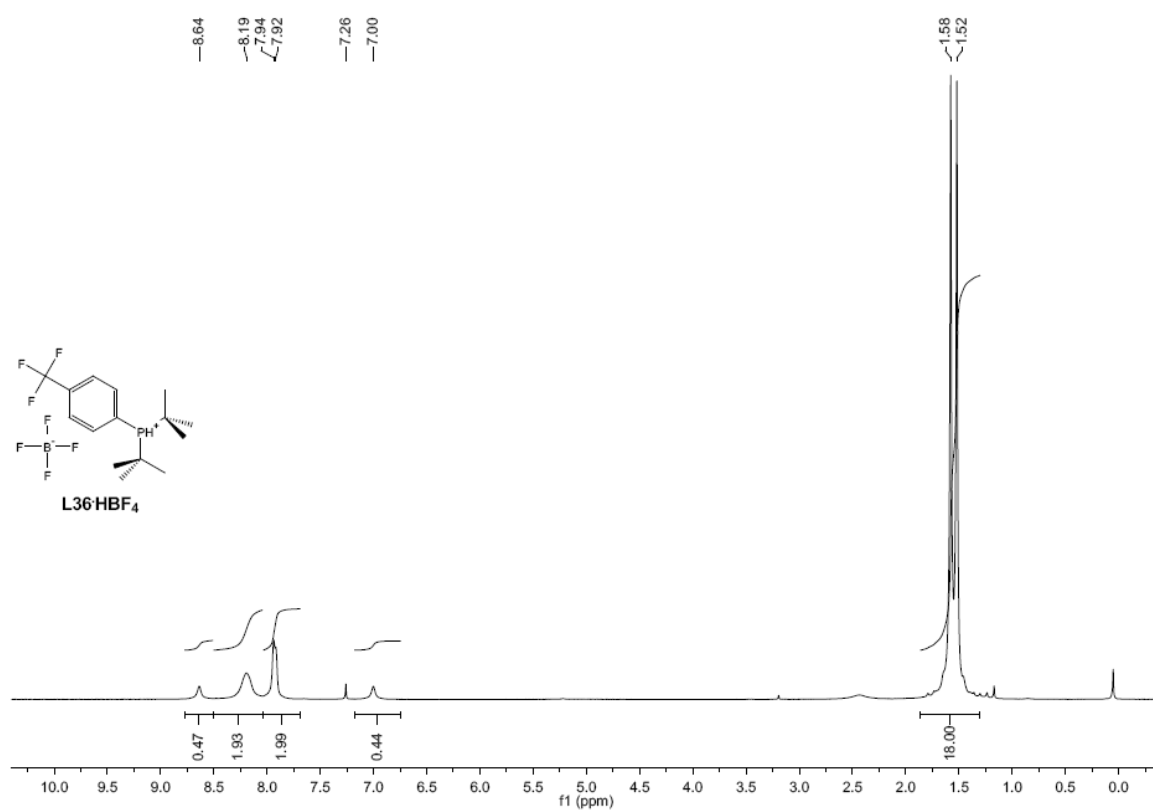
#### 6.1.1. Di-*tert*-butylcyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (L15-HBF<sub>4</sub>)

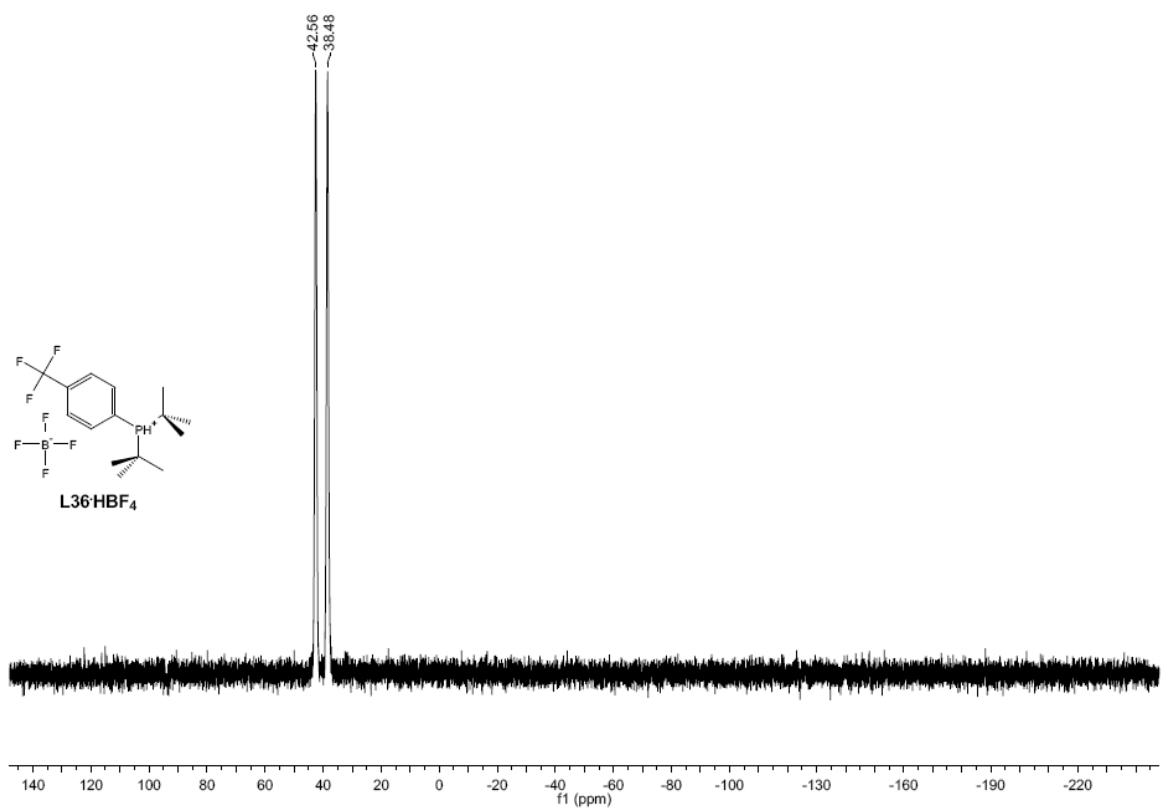
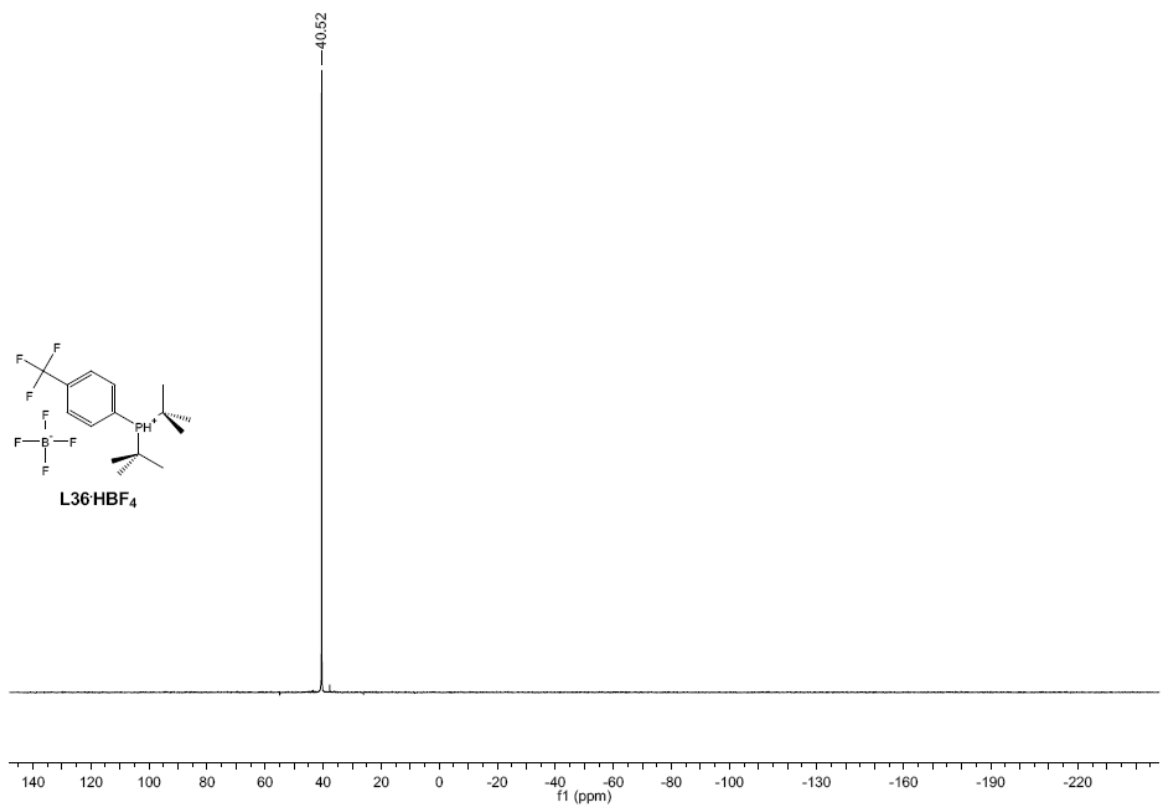




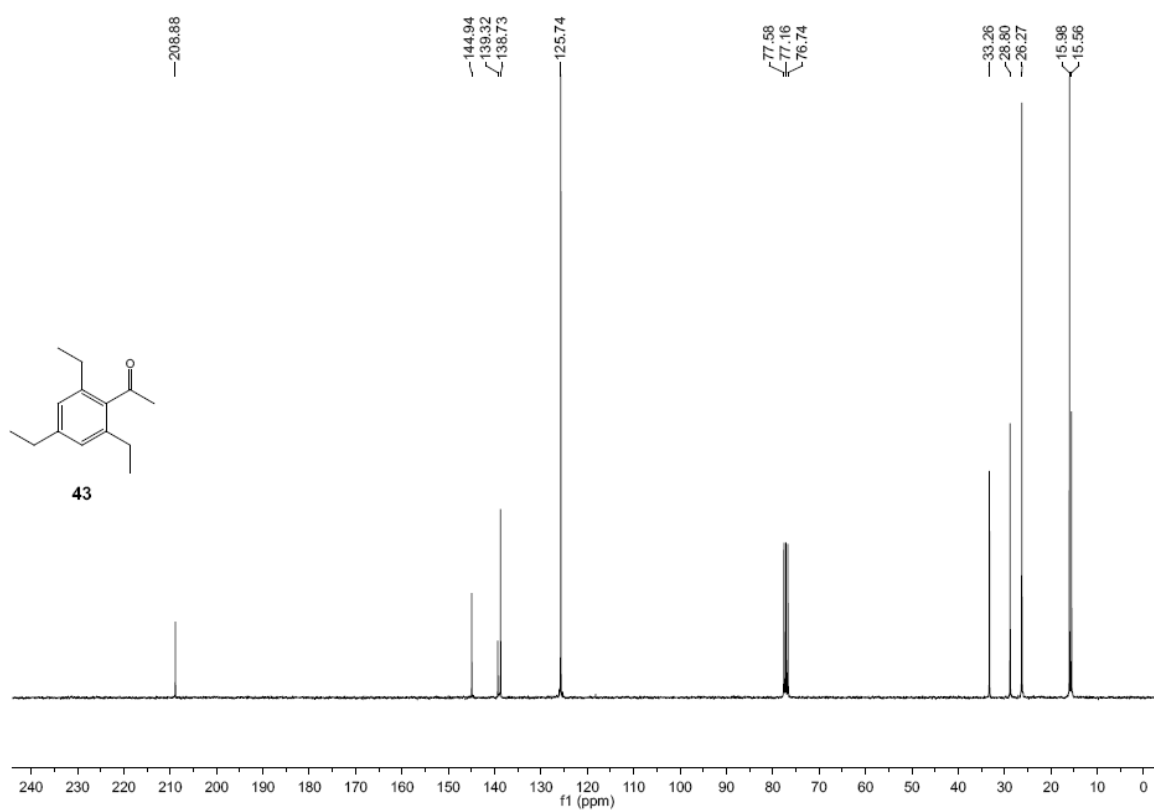
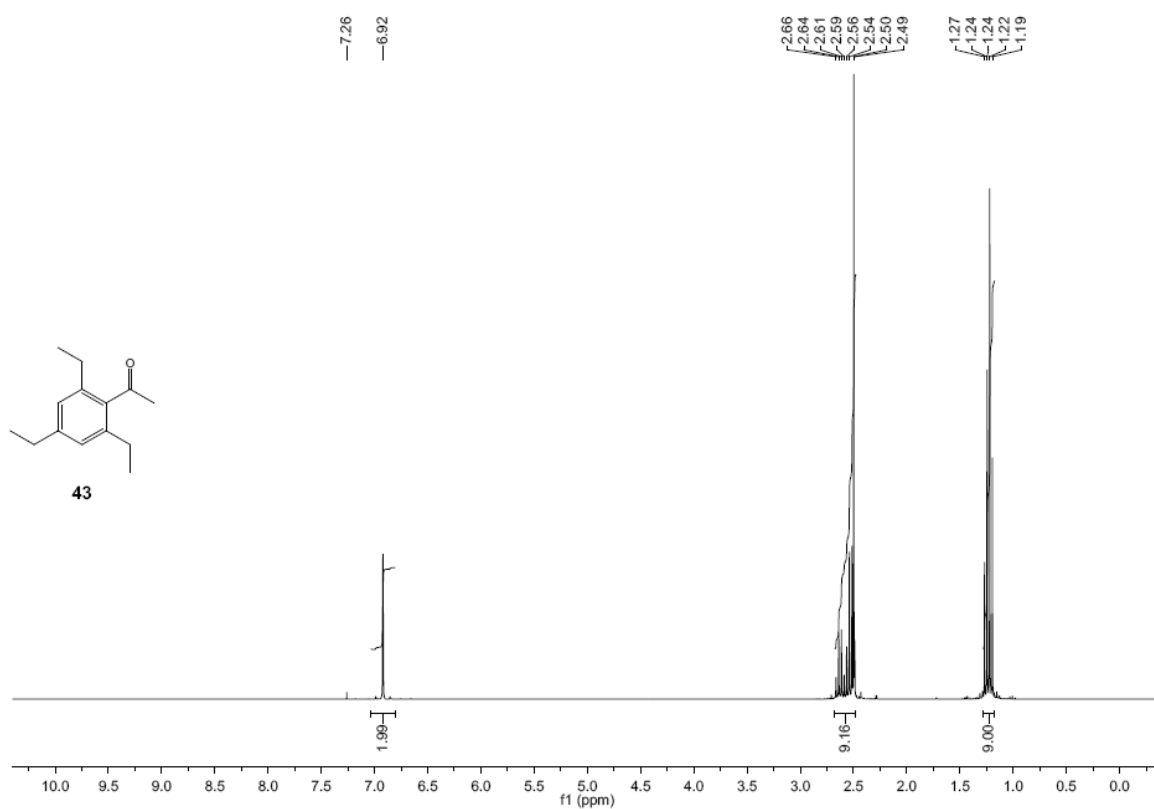


## 6.1.2. Di-*tert*-butyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]phosphonium tetrafluoroborate (L36·HBF<sub>4</sub>)

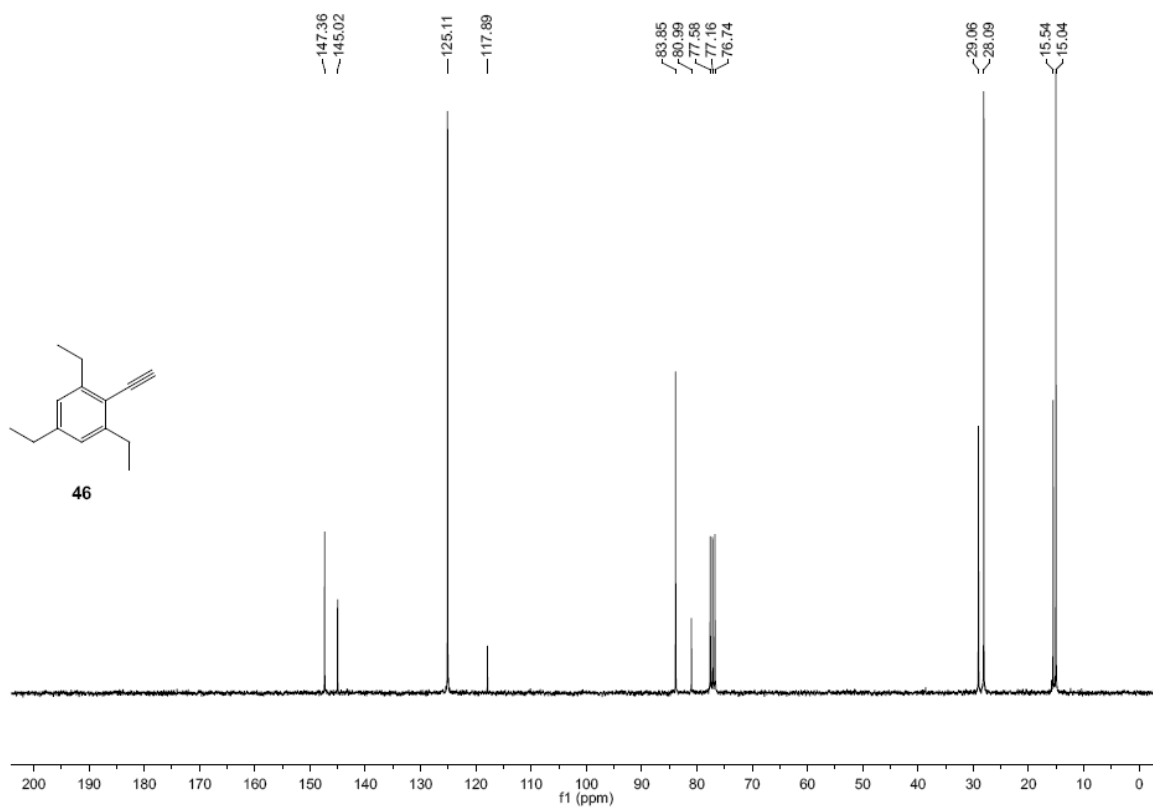
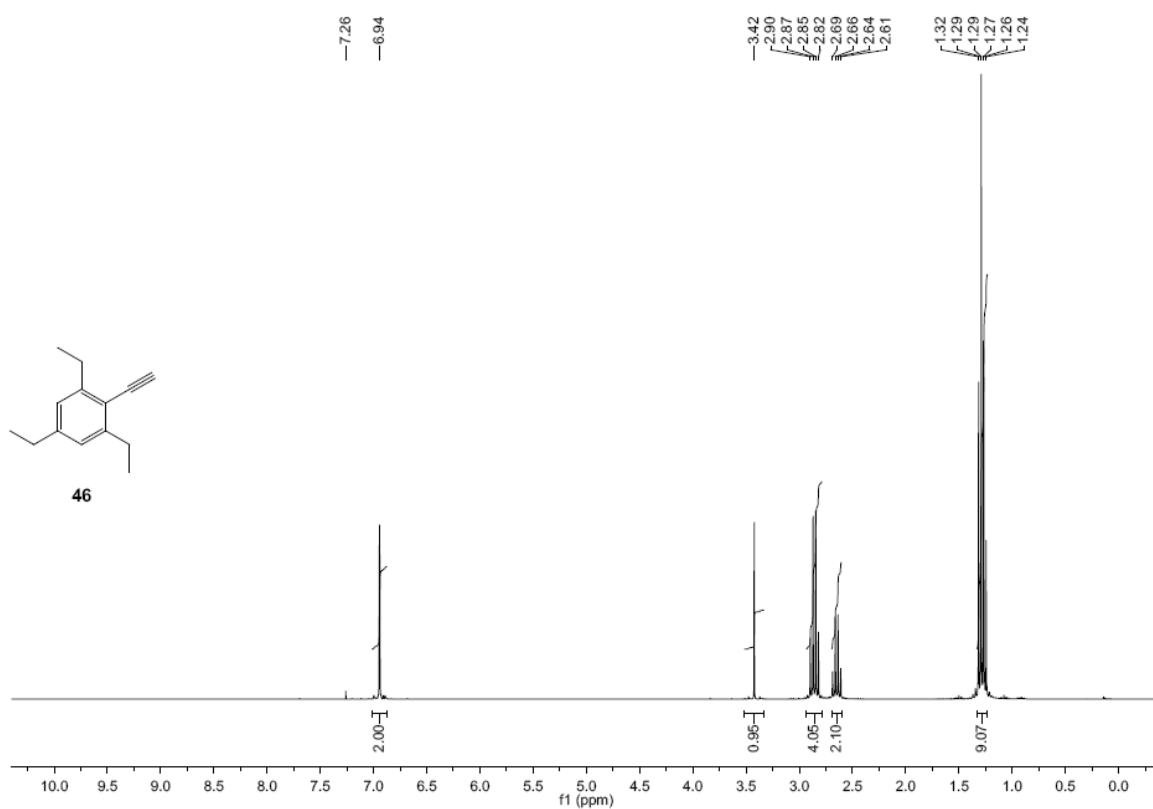




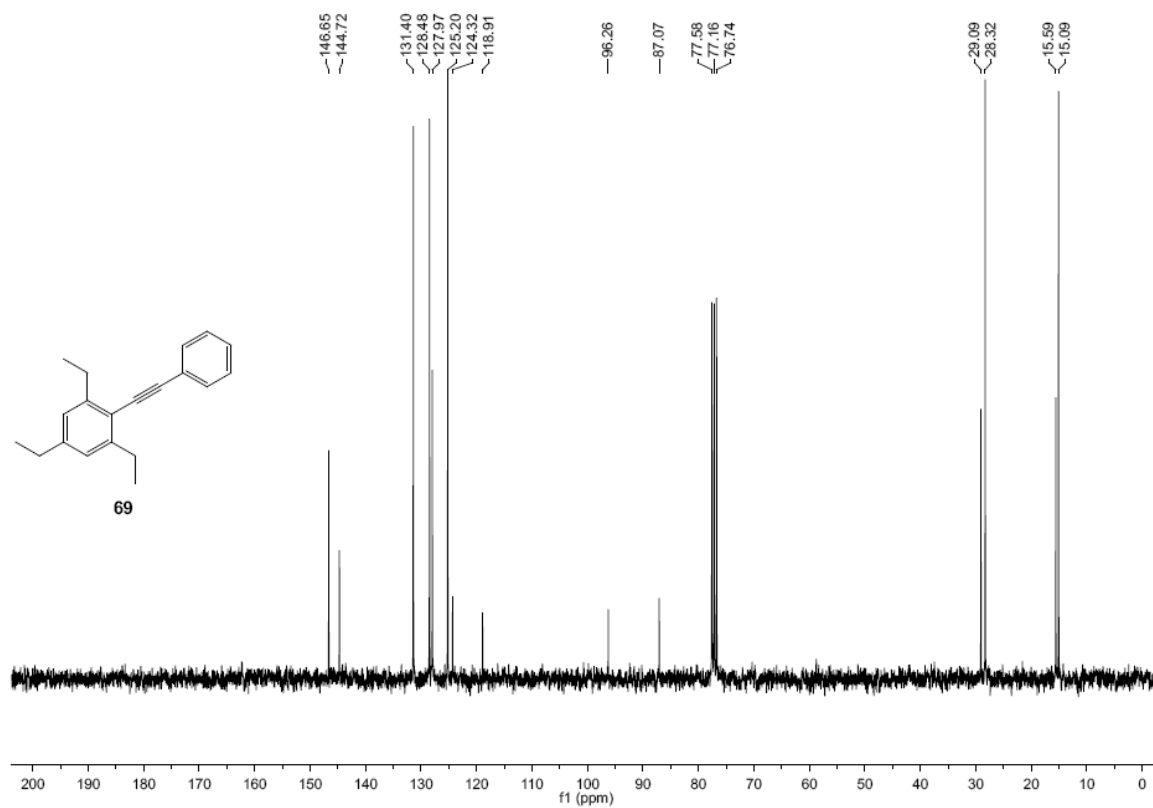
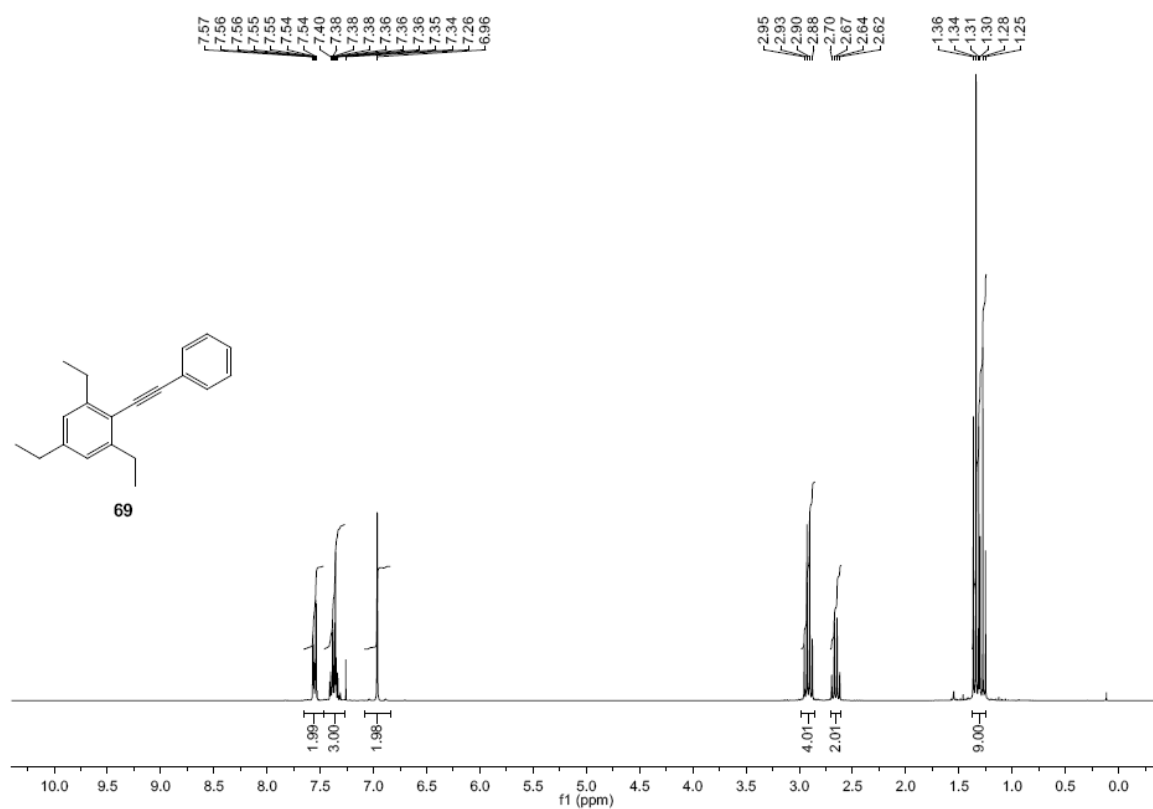
### 6.1.3. 1-(2,4,6-Triethylphenyl)ethanone (43)



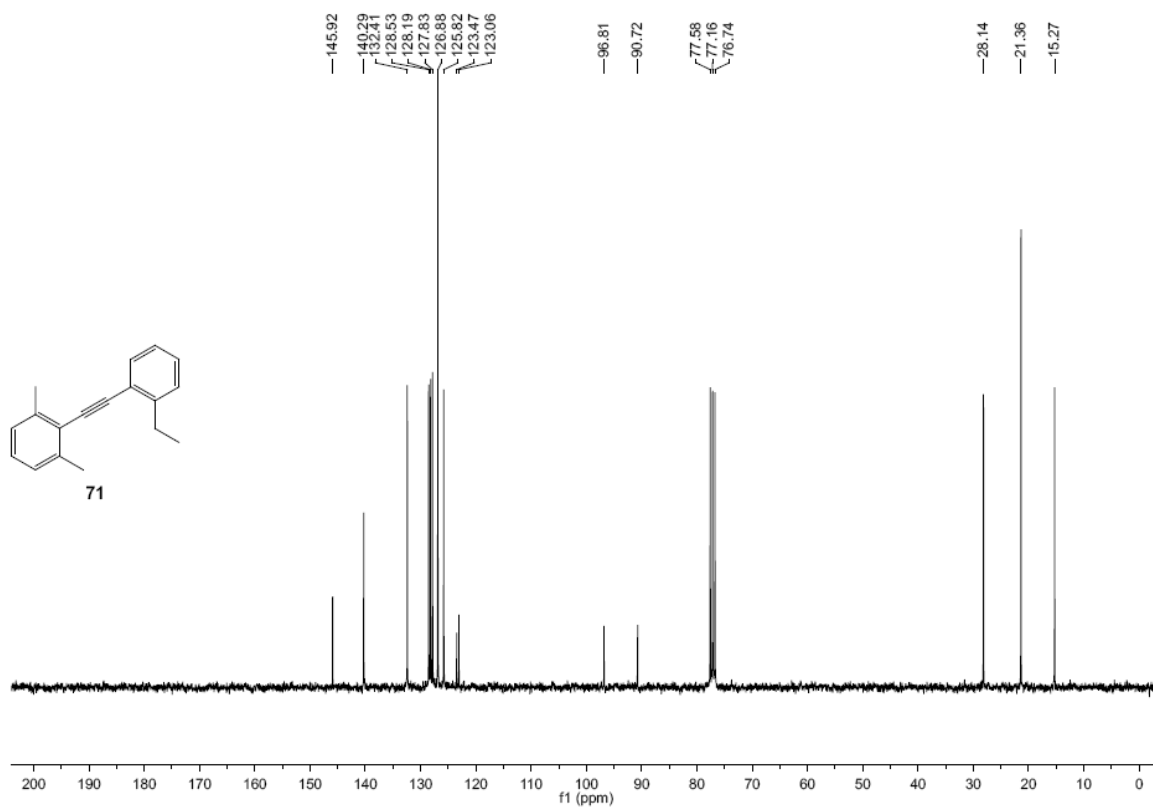
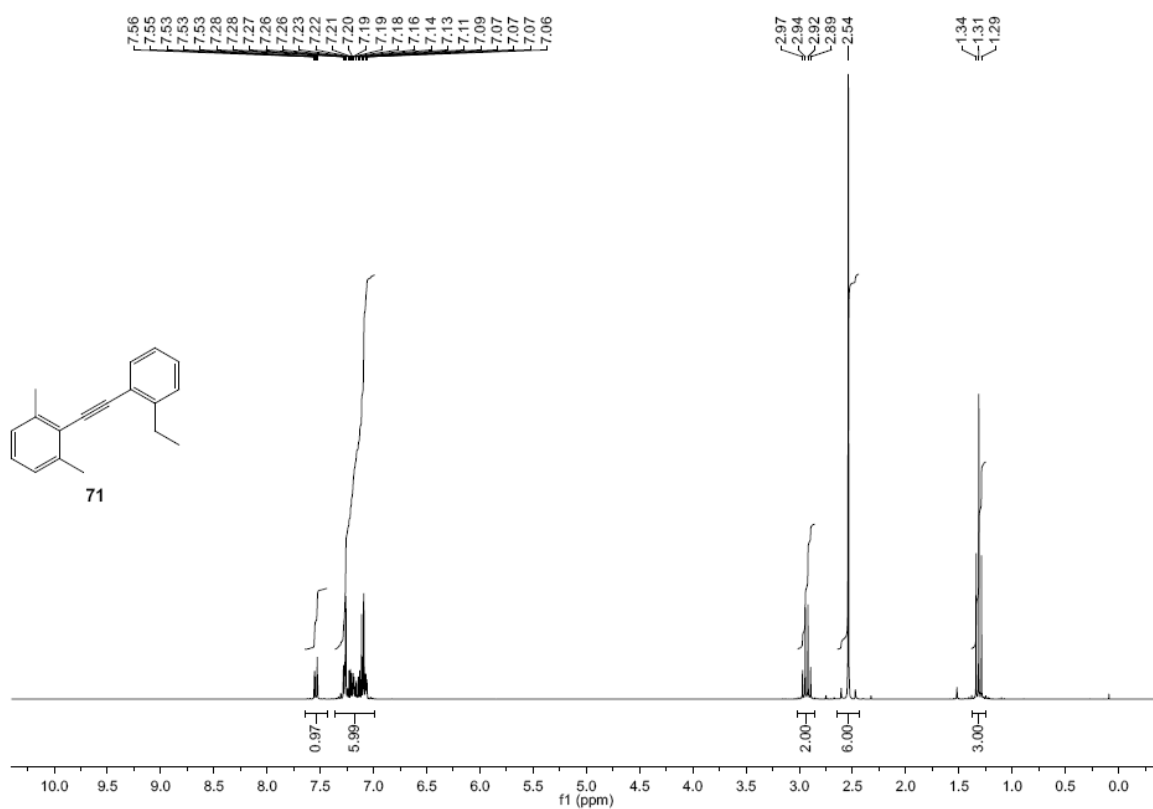
#### 6.1.4. 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzene (46)



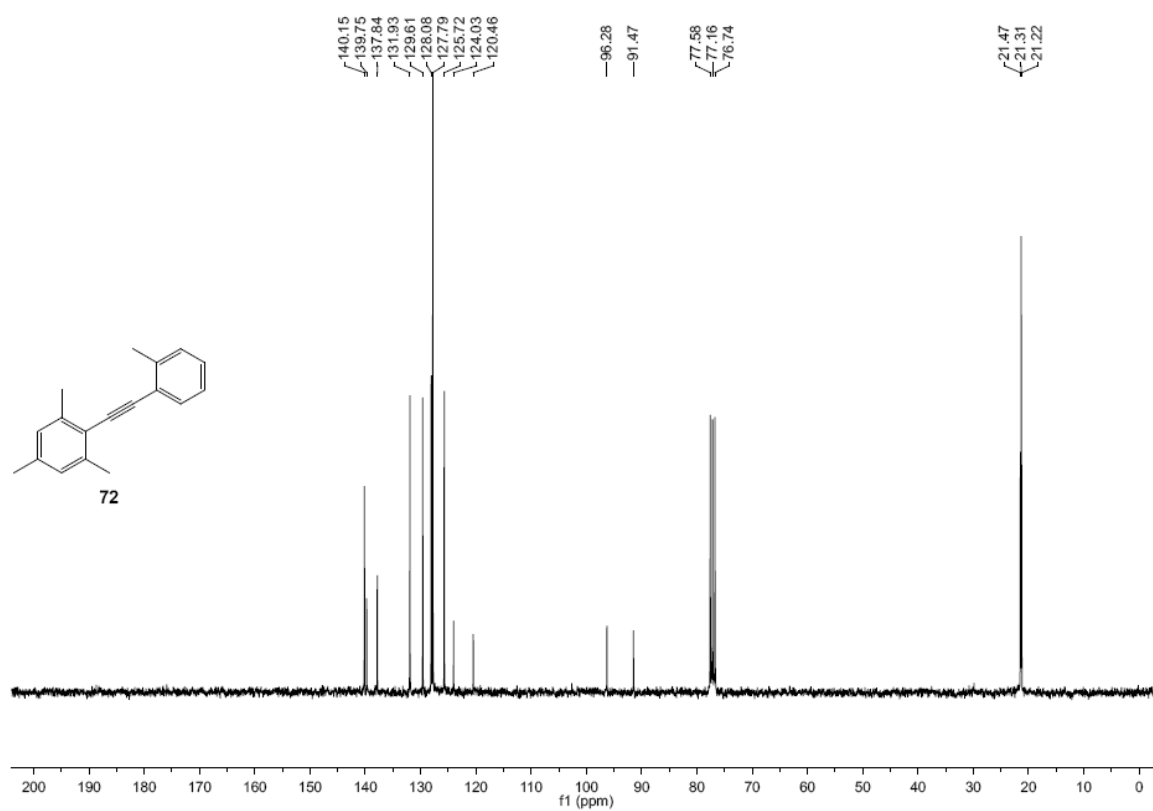
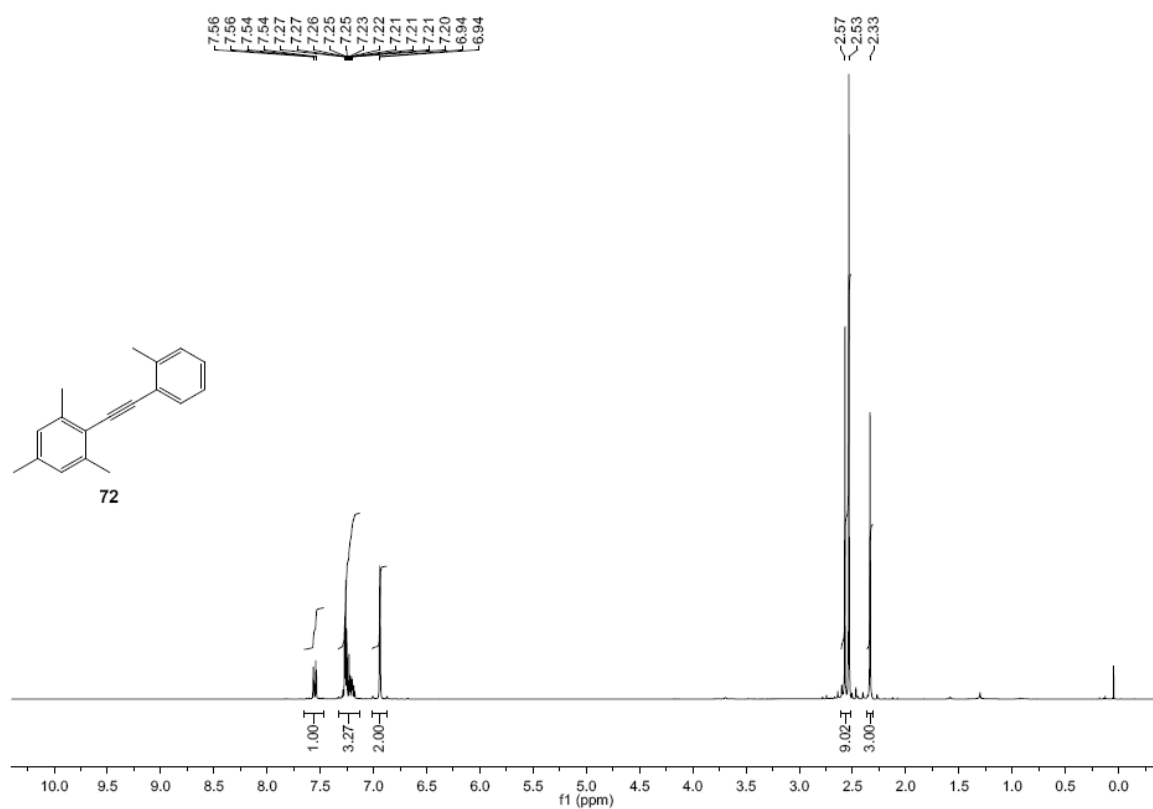
### 6.1.5. 1,3,5-Triethyl-2-(phenylethynyl)benzene (69)



### 6.1.6. 2-[(2-Ethylphenyl)ethynyl]-1,3-dimethylbenzene (71)

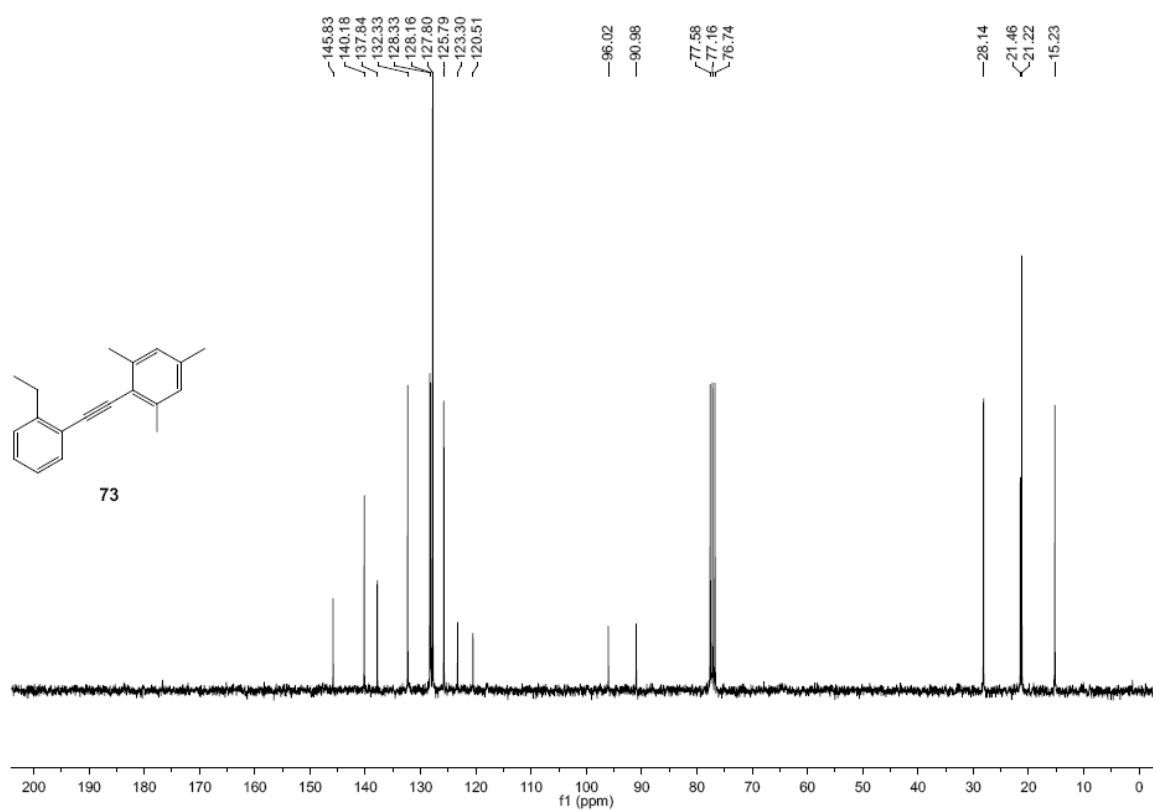
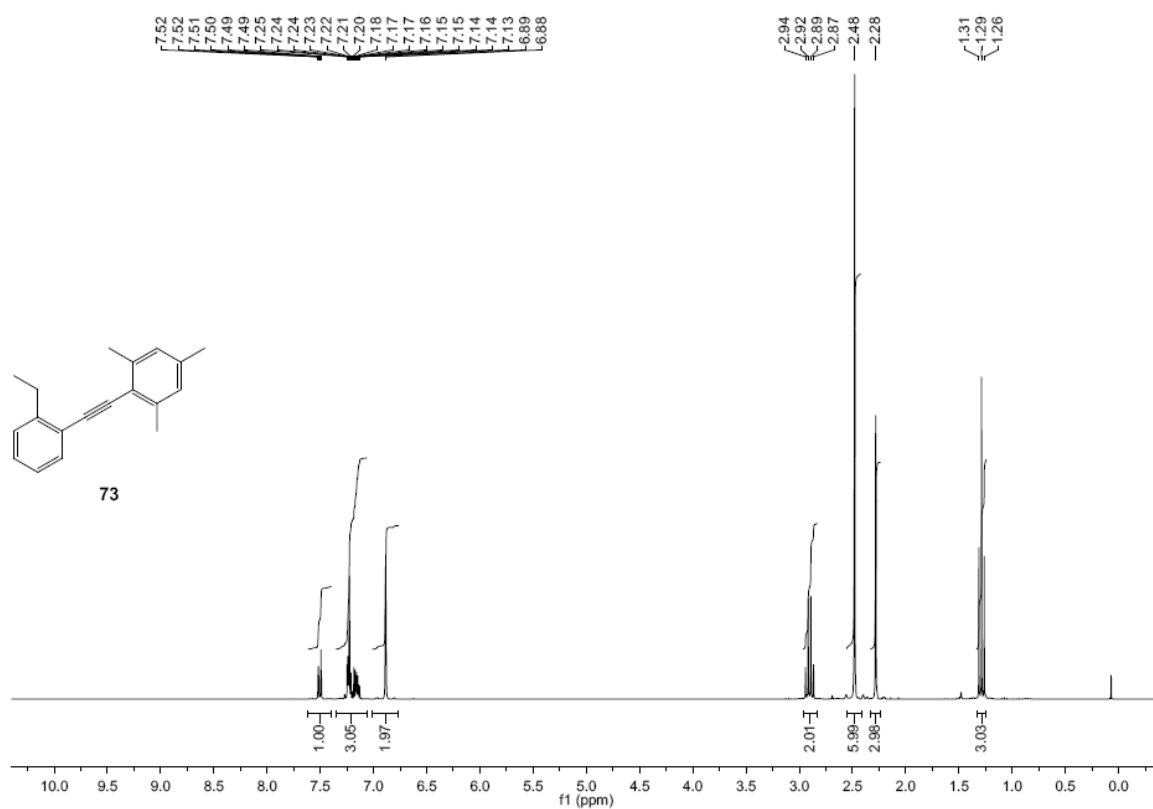


### 6.1.7. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (72)

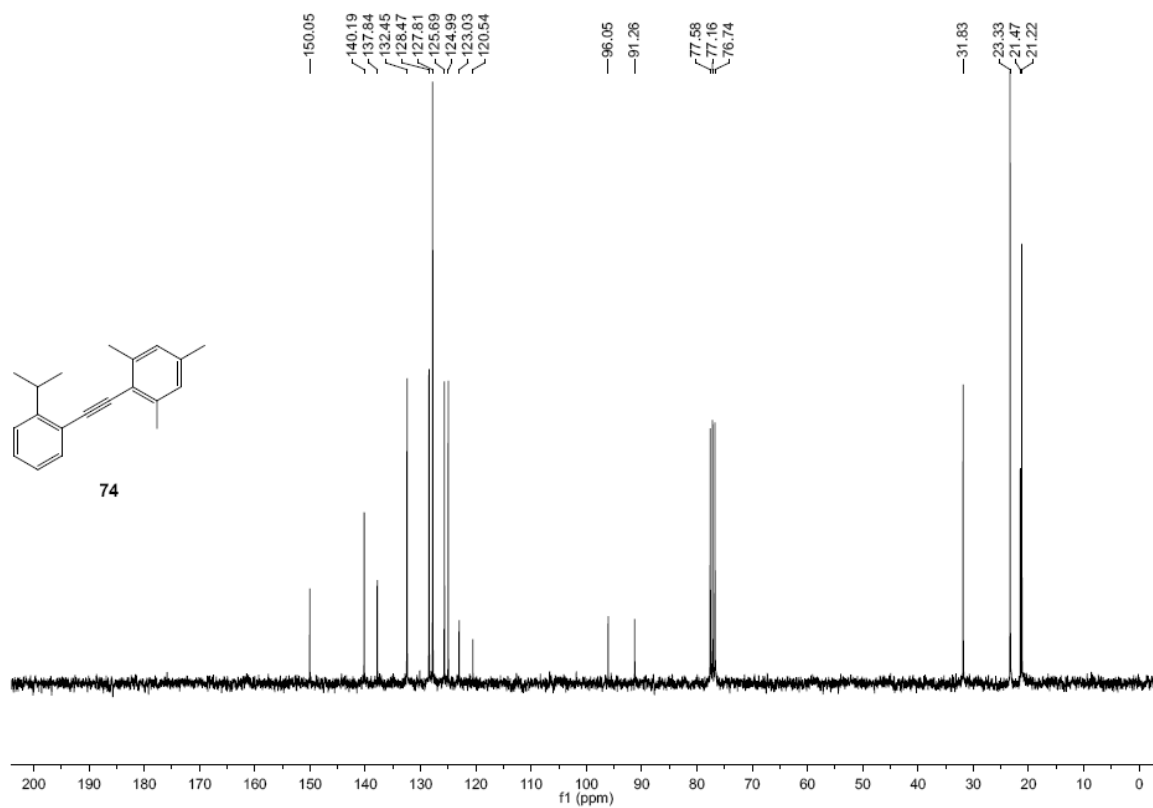
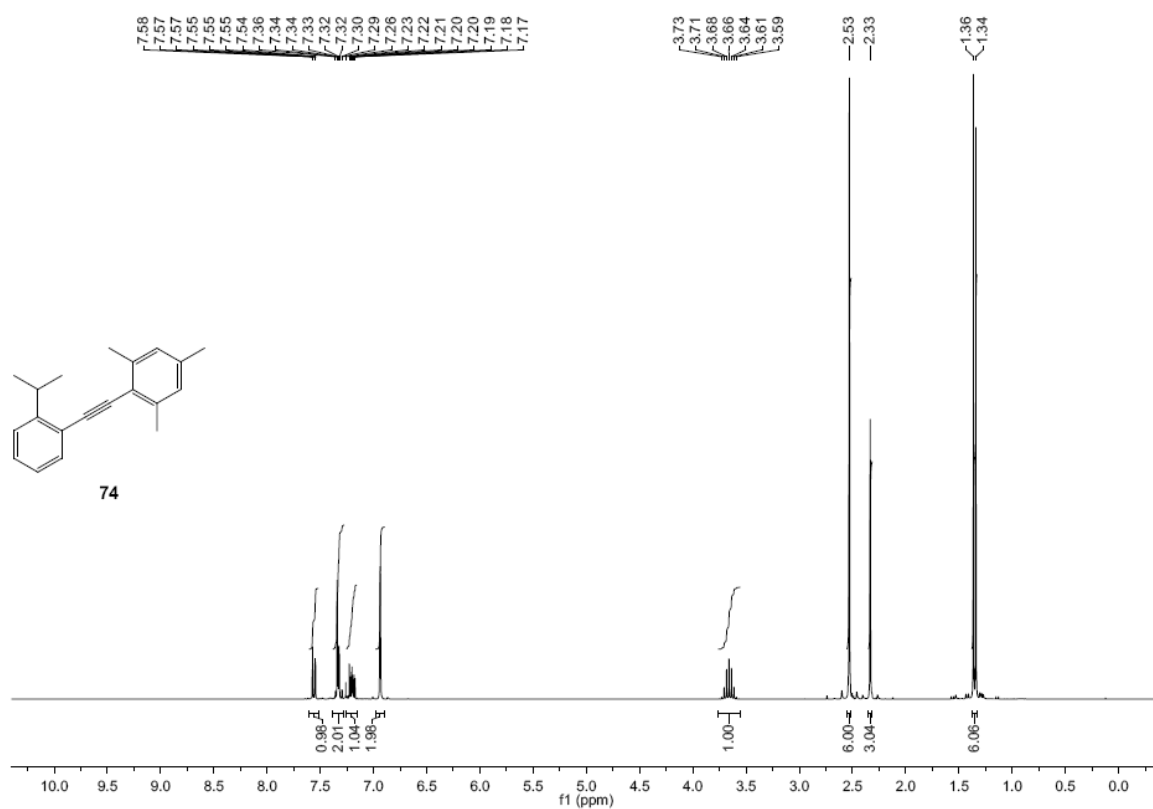




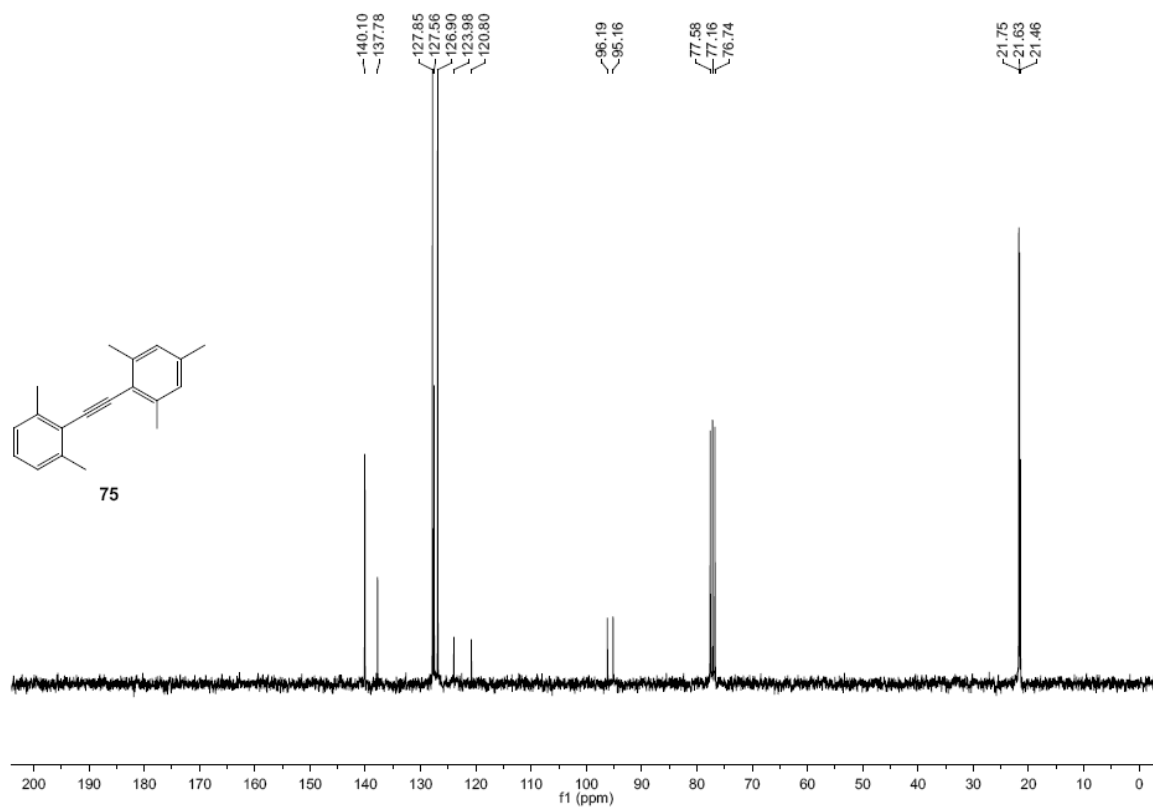
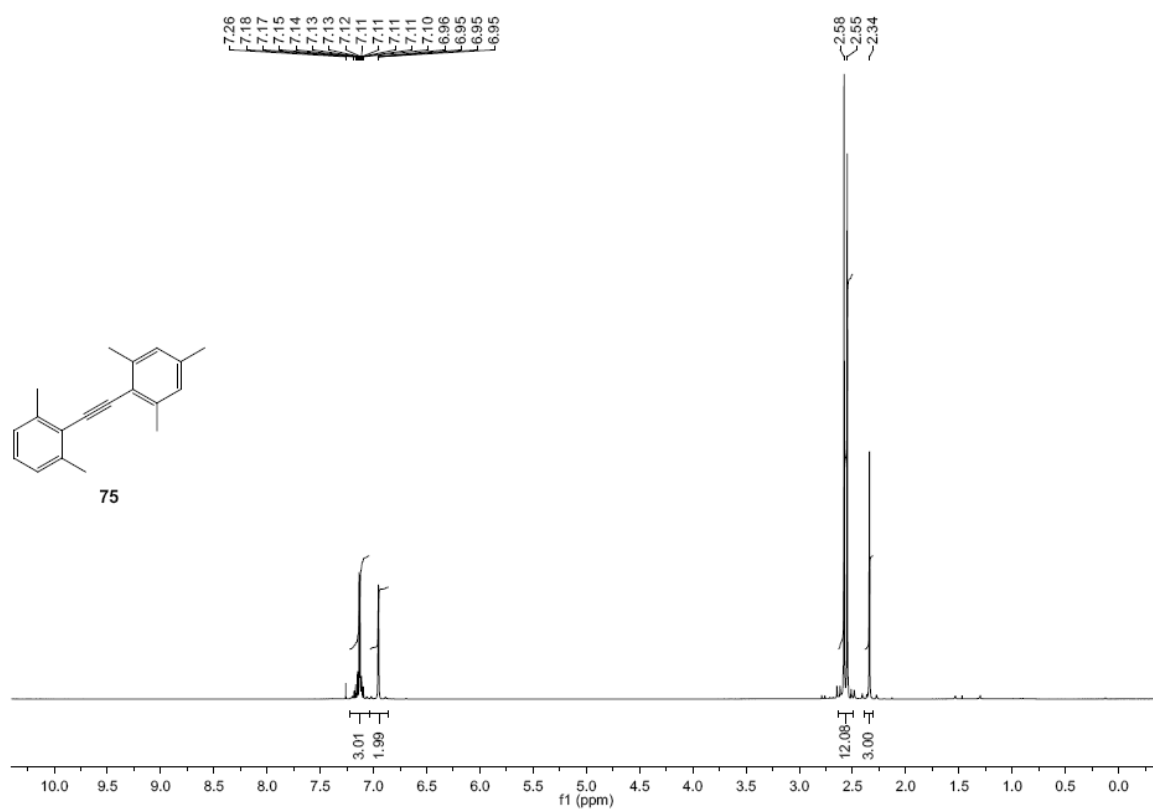
### 6.1.8. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (73)



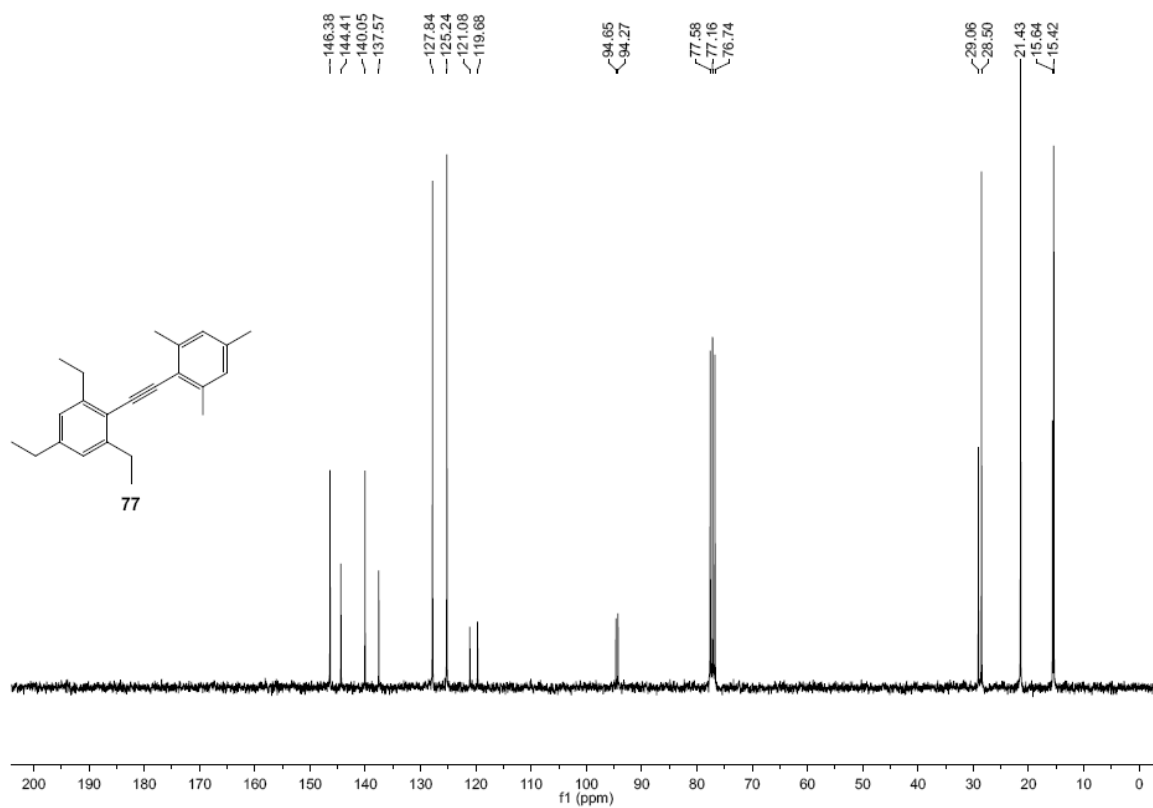
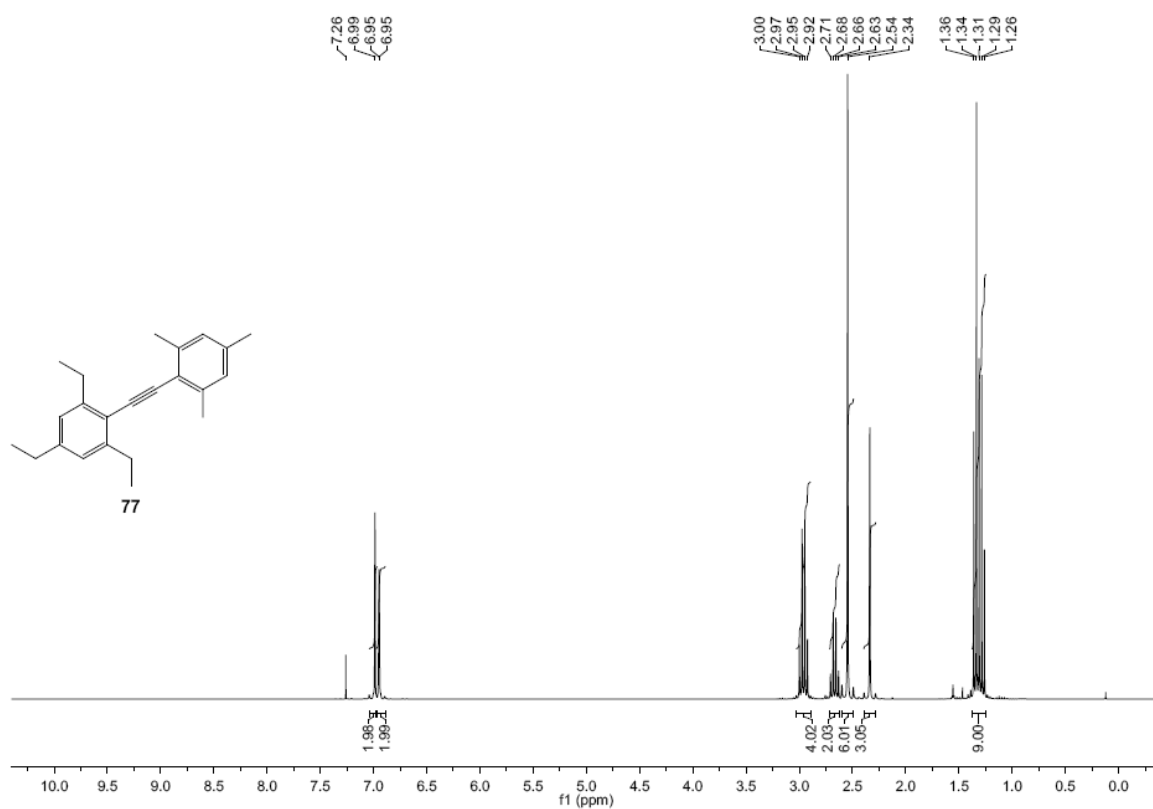
### 6.1.9. 1,3,5-Trimethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (74)



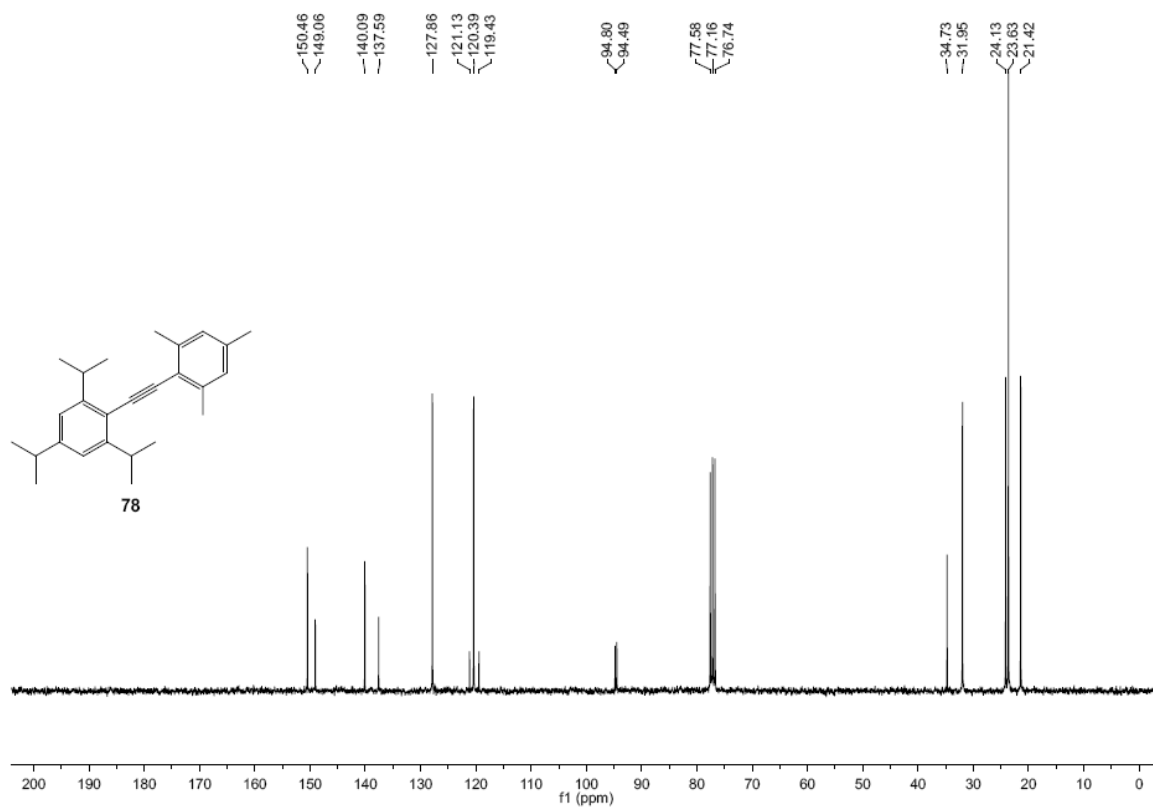
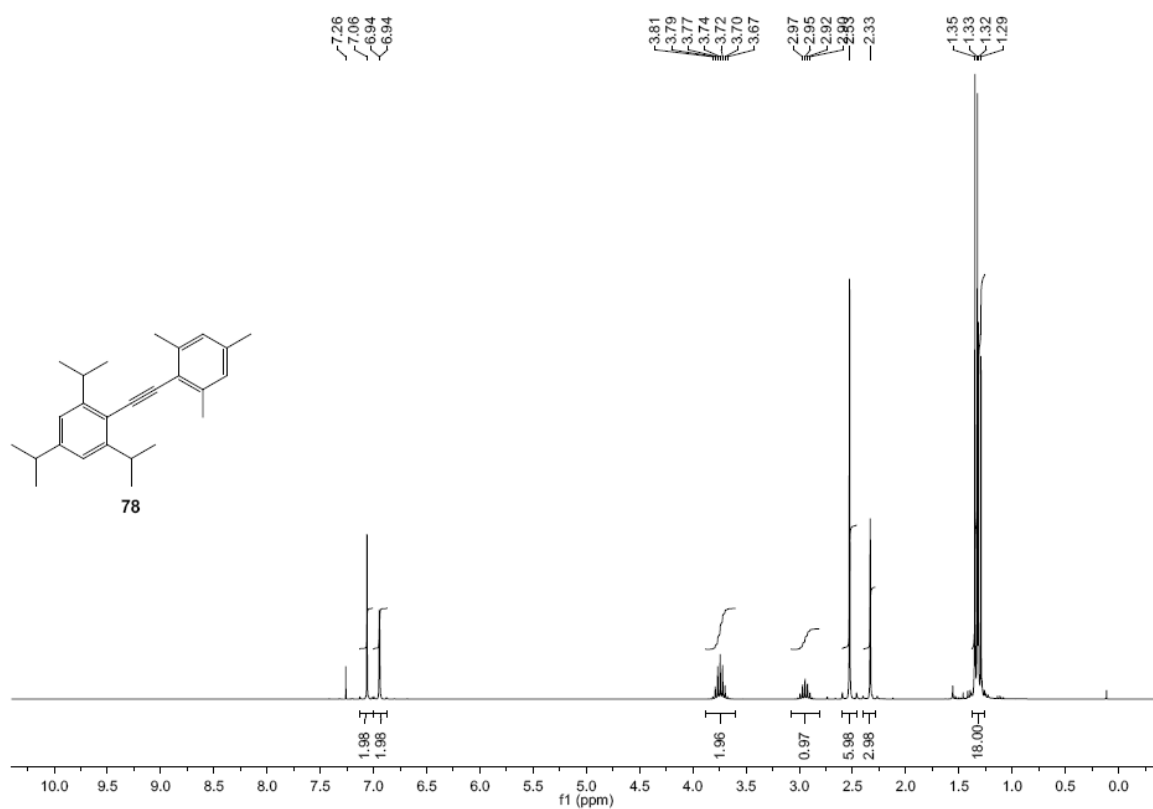
## 6.1.10. 2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-trimethylbenzene (75)



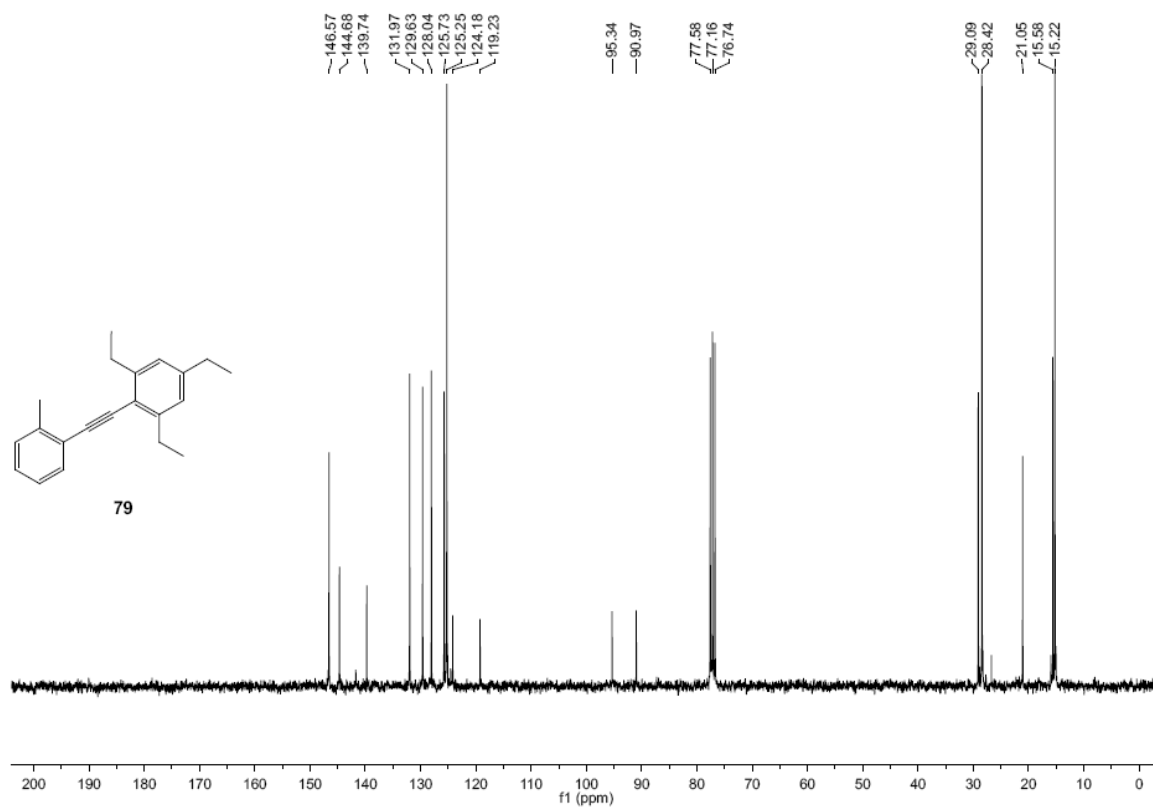
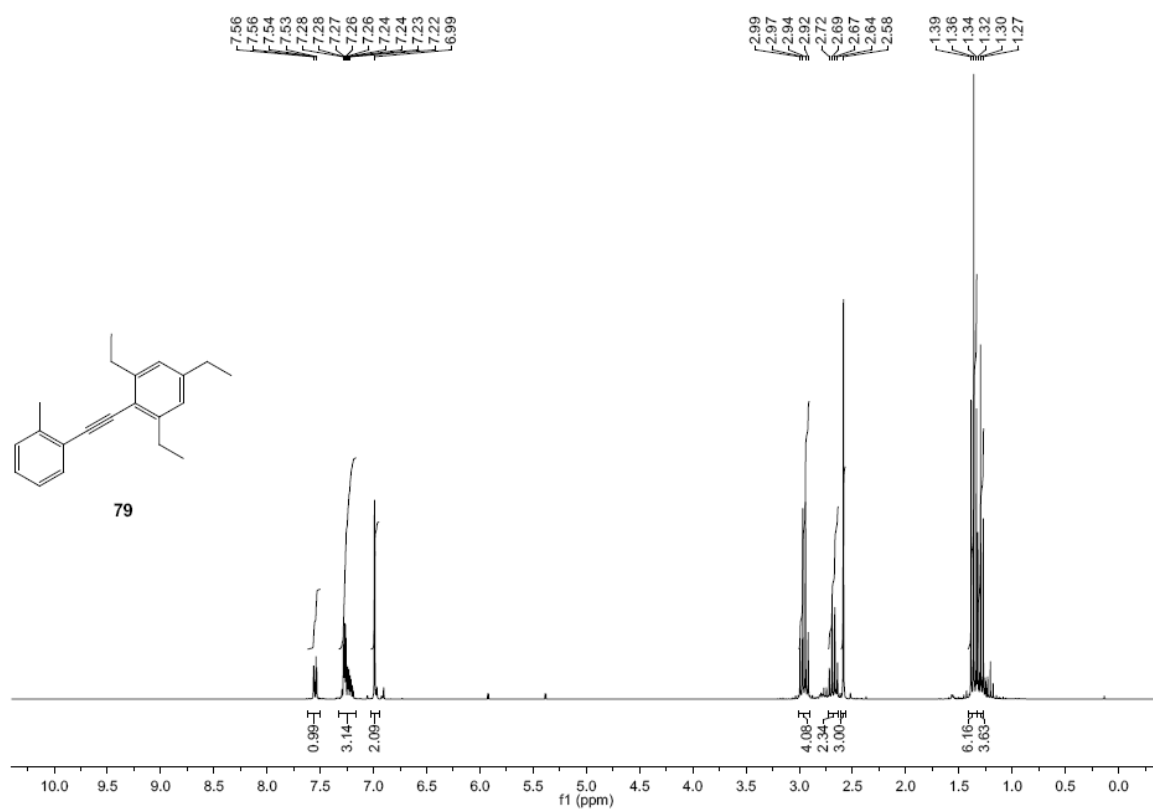
### 6.1.11. 1,3,5-Triethyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (77)



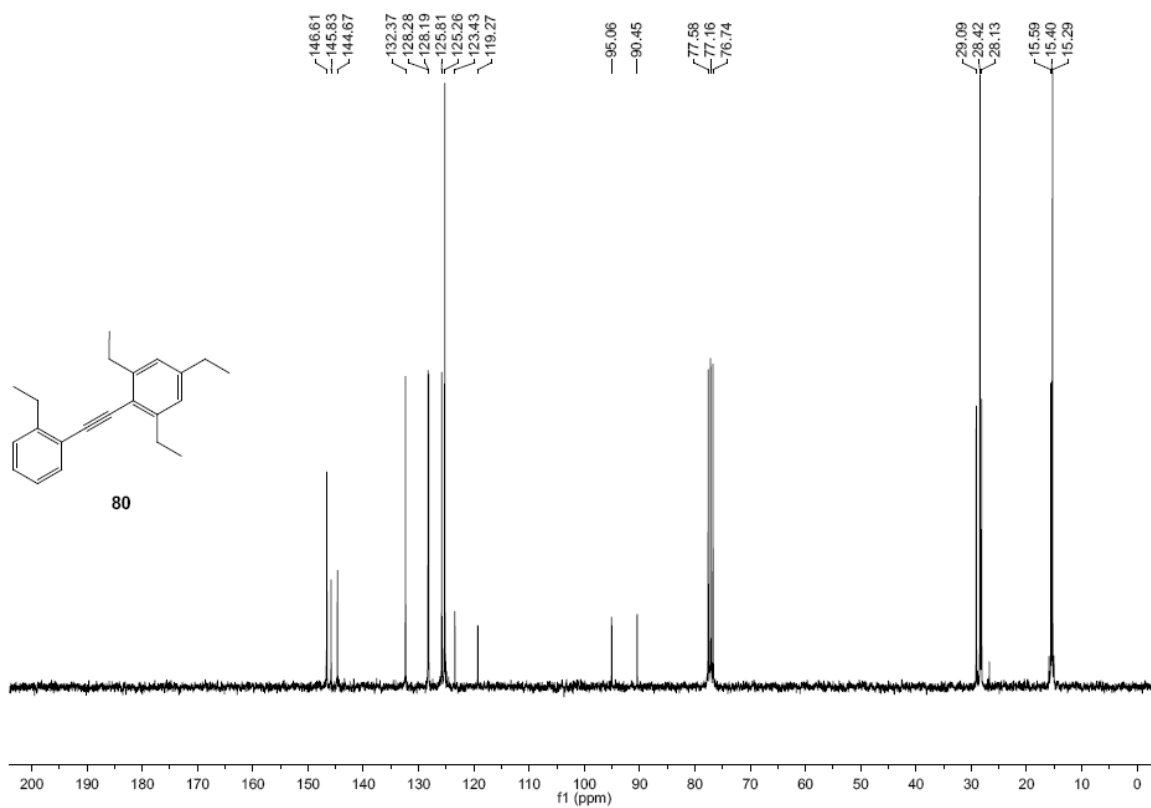
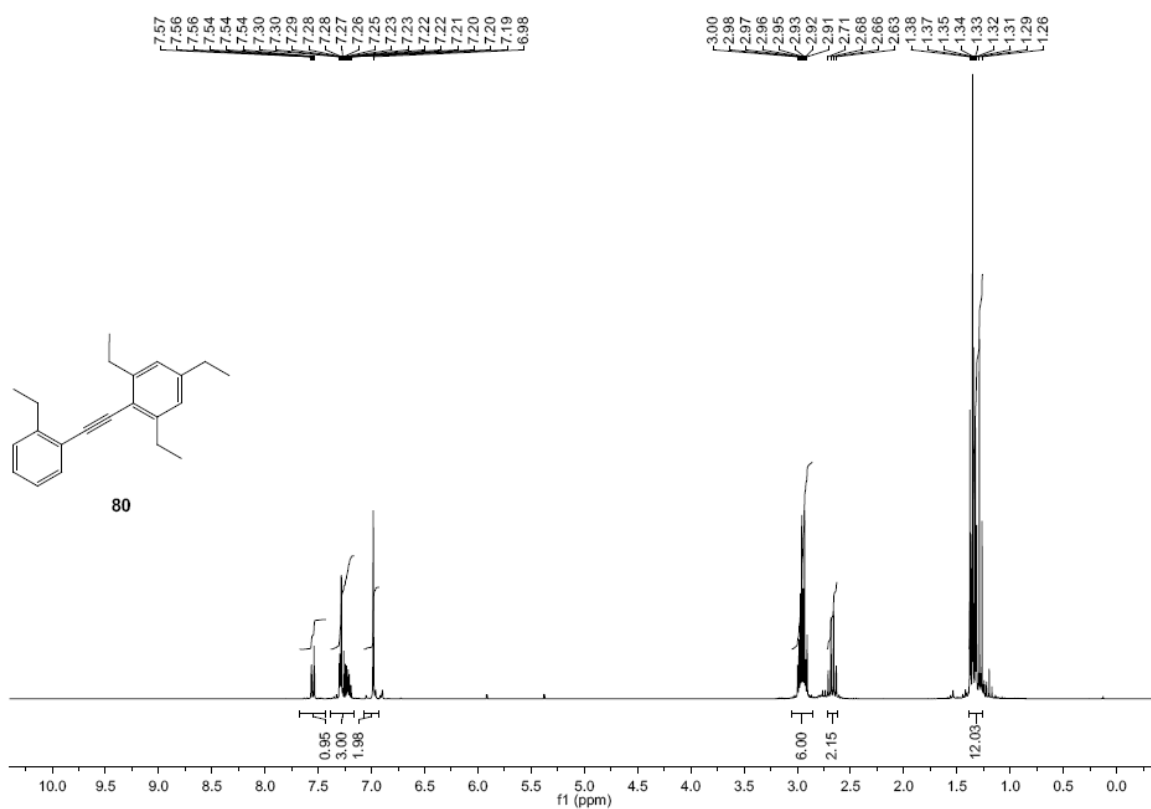
## 6.1.12. 1,3,5-Triisopropyl-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)ethynyl]benzene (78)



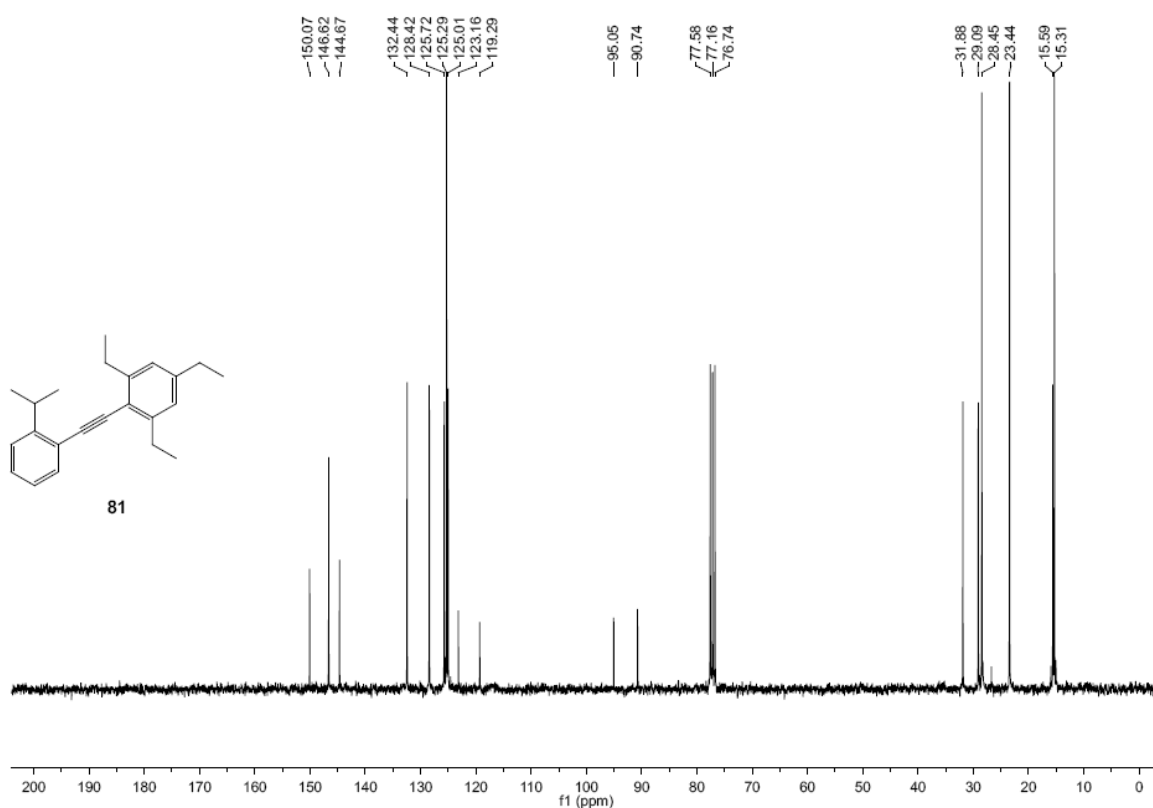
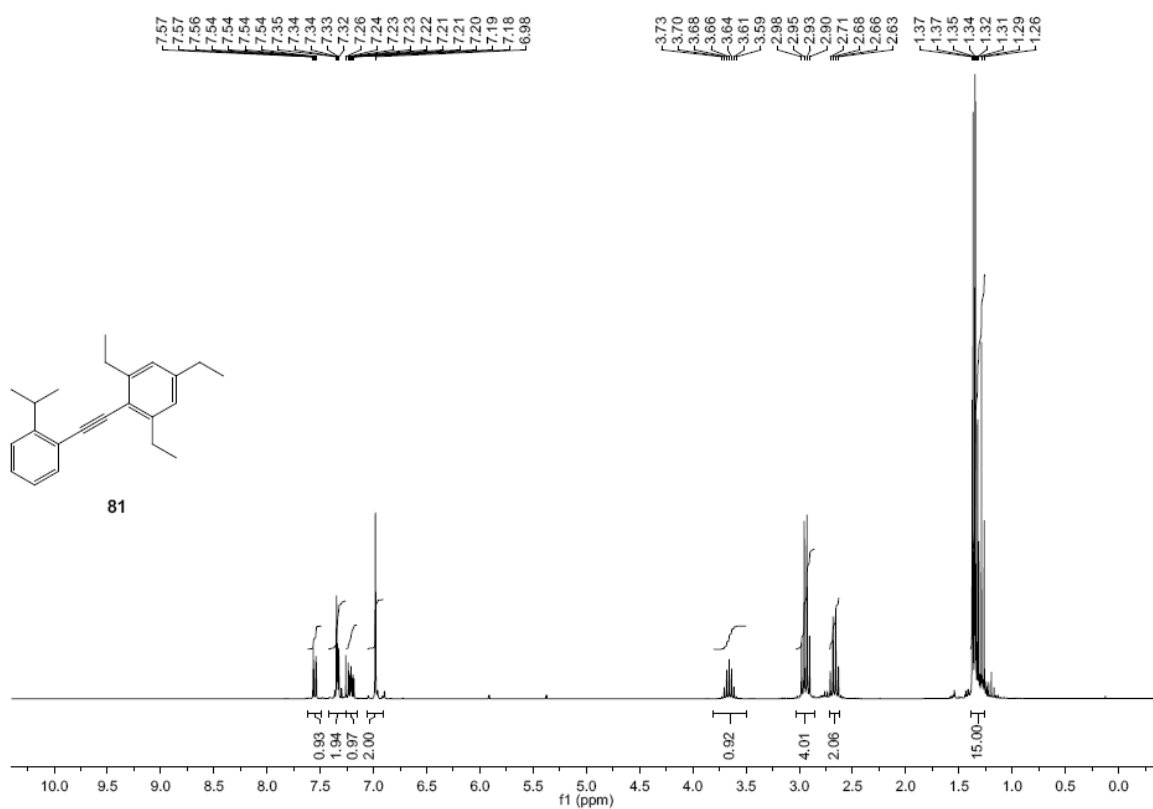
### 6.1.13. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-methylphenyl)ethynyl]benzene (79)



### 6.1.14. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-ethylphenyl)ethynyl]benzene (80)

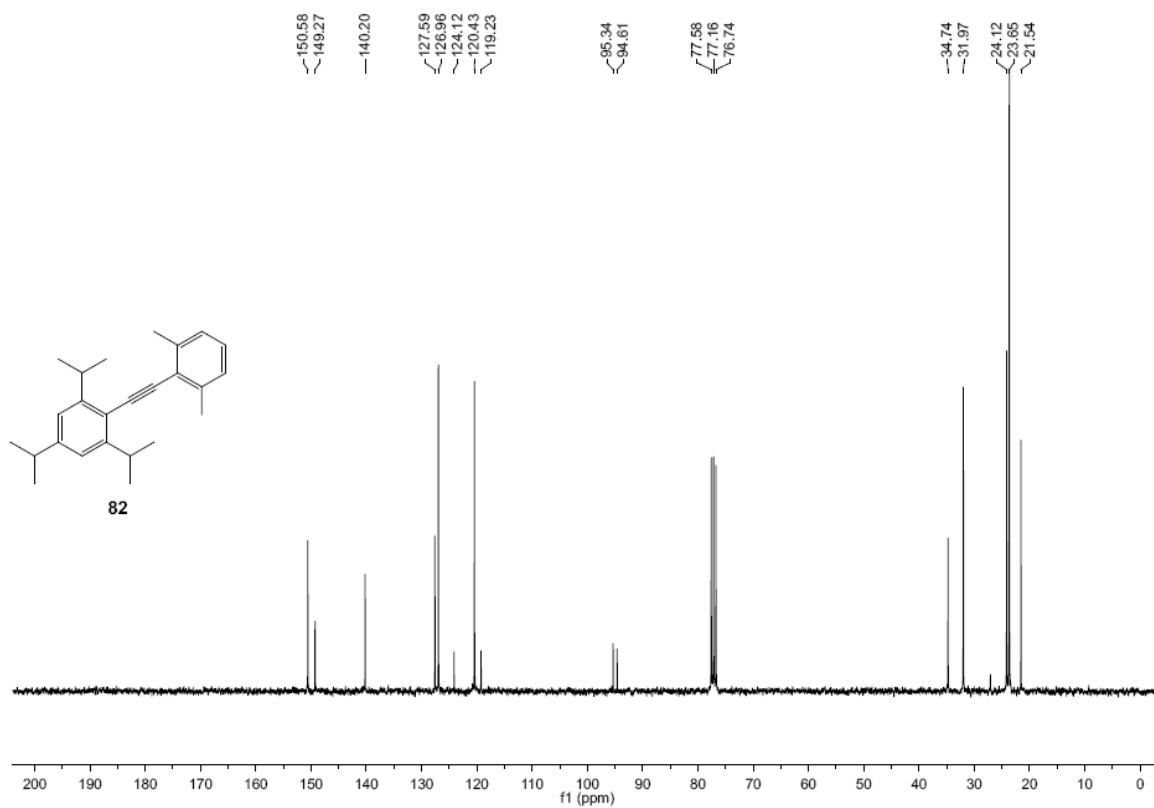
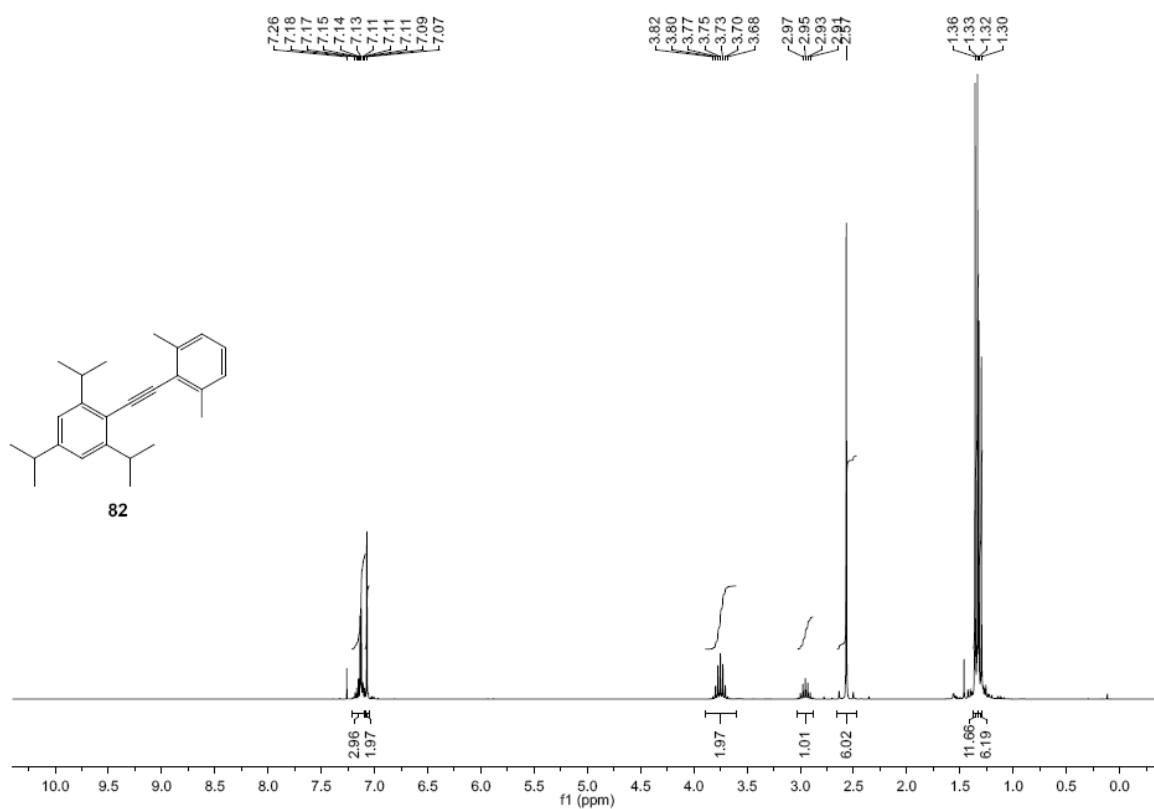


## 6.1.15. 1,3,5-Triethyl-2-[(2-isopropylphenyl)ethynyl]benzene (81)

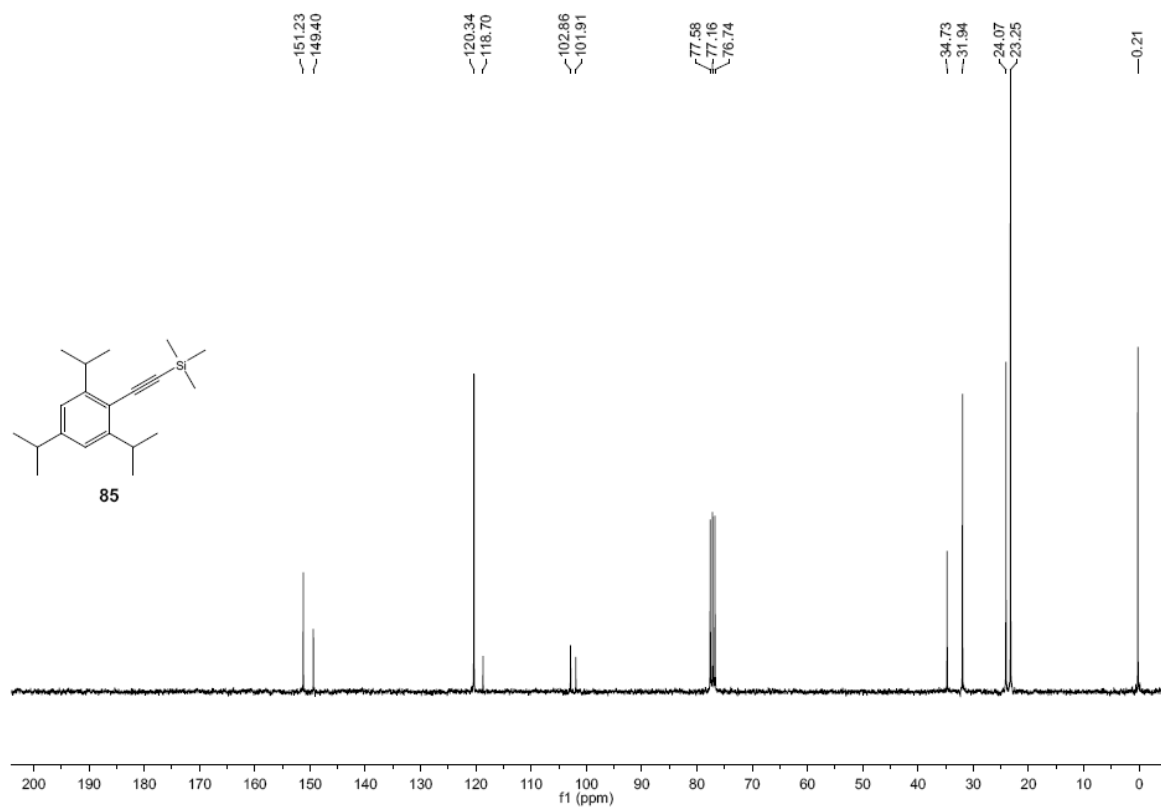
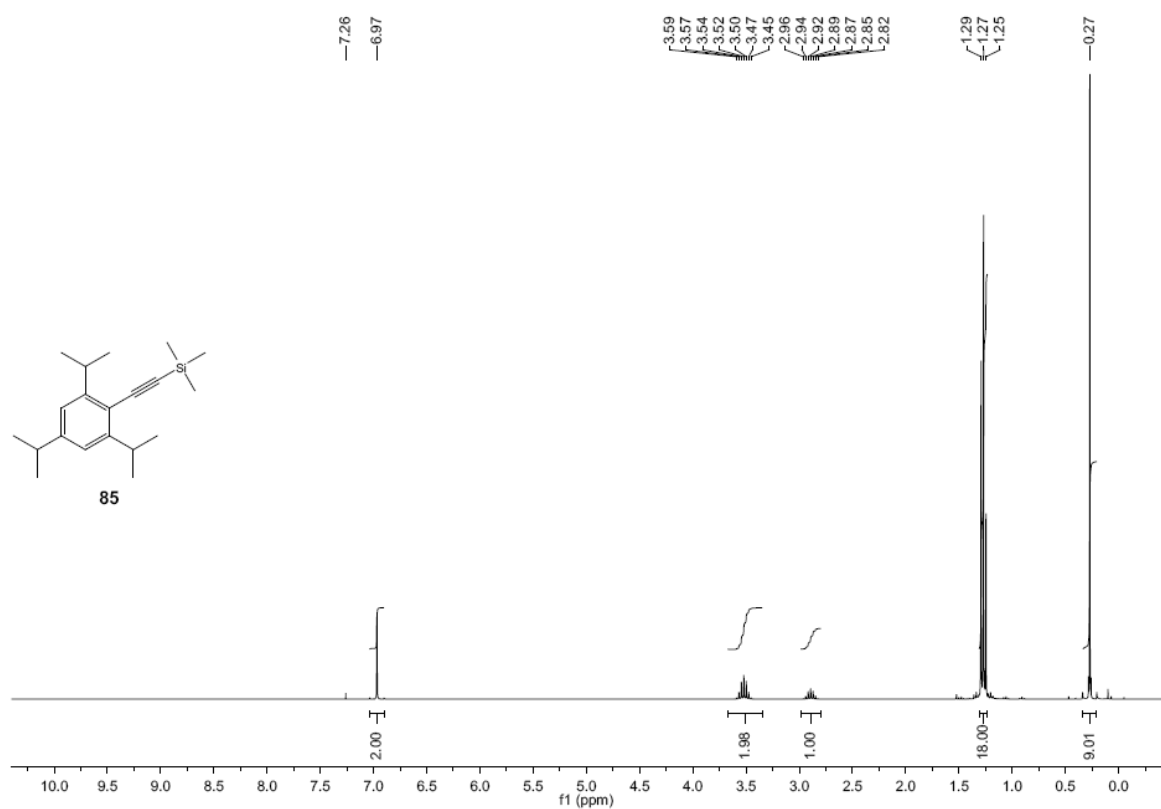




## 6.1.16. 2-[(2,6-Dimethylphenyl)ethynyl]-1,3,5-triisopropylbenzene (82)



## 6.1.17. Trimethyl[(2,4,6-triisopropylphenyl)ethynyl]silane (85)



## 6.2. High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) Reports of Synthesized Compounds

### Massenspektrometrie Hochauflösung

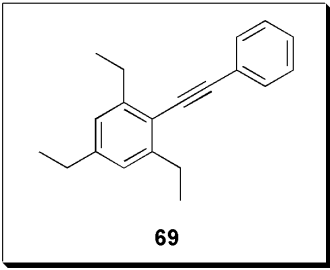
Auftraggeber: Schilz  
Probe: MS 209  
Aufnahme Nr.: 70360

Gemessene Masse: 262.18866  
Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 4 N, 4 O,

20.12.2011  
Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	4.6	262.1641
C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.6	262.1681
X C <sub>20</sub> H <sub>22</sub>	-3.4	262.1721

69

### Massenspektrometrie Hochauflösung

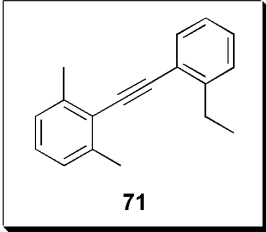
Auftraggeber: Schilz  
Probe: MS 212  
Aufnahme Nr.: 70352

Gemessene Masse: 234.14032  
Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 5 N, 5 O,

20.12.2012  
Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>1</sub>	4.7	234.1356
C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3.5	234.1368
X C <sub>18</sub> H <sub>18</sub>	-0.5	234.1408

71

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber:

Probe:

Aufnahme Nr.:

Gemessene Masse: 234.13989

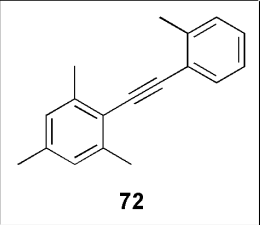
Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 5 N, 5 O,

20.12.2011 *Rüdolph*

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C11 H16 N5 O1	4.3	234.1356
C13 H18 N2 O2	3.1	234.1368
* C18 H18	-0.9	234.1408



72

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber:

Probe:

Aufnahme Nr.:

Gemessene Masse: 248.15249

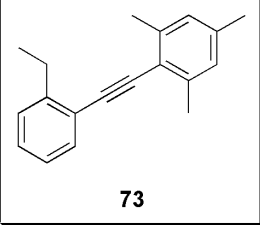
Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 4 N, 4 O,

20.12.2011  
*Rüdolph*

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C9 H20 N4 O4	4	248.1485
C14 H20 N2 O2	0	248.1525
* C19 H20	-4	248.1565



73

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber: Schilz

Probe: MS 134

Aufnahme Nr.: 70357

Gemessene Masse: 262.16913

Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

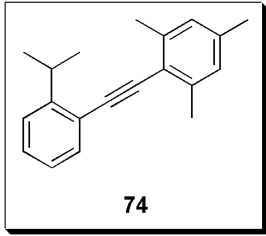
Berücksichtigte Elemente (max):

30 C, 4 N, 4 O,

20.12.2011

Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	5	262.1641
C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1	262.1681
<del>C<sub>20</sub>H<sub>22</sub></del>	<del>-3</del>	<del>262.1721</del>

74

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber: Schilz

Probe: MS 135

Aufnahme Nr.: 70358

Gemessene Masse: 248.15209

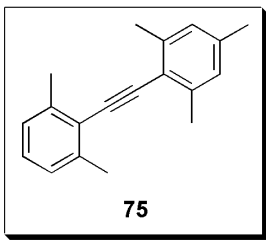
Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):

30 C, 4 N, 4 O,

20.12.2011 Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	3.6	248.1485
C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-0.4	248.1525
<del>C<sub>19</sub>H<sub>20</sub></del>	<del>-4.4</del>	<del>248.1565</del>

75

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber:

Probe:

Aufnahme Nr.:

Gemessene Masse: 304.21592

Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

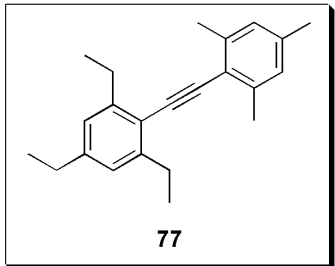
Berücksichtigte Elemente (max):

30 C, 4 N, 4 O,

20.12.2011

Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	4.8	304.2111
C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.8	304.2151
X C <sub>23</sub> H <sub>28</sub>	-3.2	304.2191

77

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber:

Probe:

Aufnahme Nr.:

Gemessene Masse: 346.28818

Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

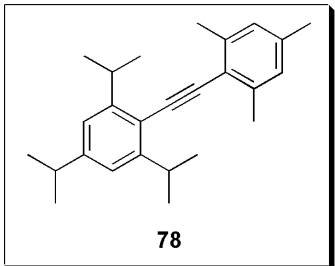
Berücksichtigte Elemente (max):

30 C, 5 N, 5 O,

20.12.2011

Rüdolph

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>17</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-2.4	346.2706
C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>	-3.6	346.2718
X C <sub>26</sub> H <sub>34</sub>	2.2	346.266

78

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber: Schilz

Probe: MS 213

Aufnahme Nr.: 70351

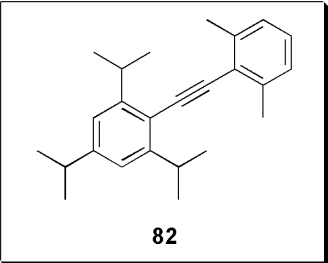
Gemessene Masse: 332.25207

Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 5 N, 5 O,

20.12.2011 Rücklage

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-2.8	332.2549
C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	-4.1	332.2562
*C <sub>25</sub> H <sub>32</sub>	1.7	332.2504

82

## Massenspektrometrie Hochauflösung

Auftraggeber: Schilz

Probe: MS143-1

Aufnahme Nr.: 70355

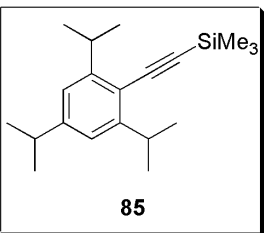
Gemessene Masse: 300.22268

Zulässige Abweichung: 5 (mmu)

Berücksichtigte Elemente (max):  
30 C, 2 N, 2 O, 1 Si,

20.12.2011 Rücklage

Summenformel	Abweichung (mmu)	Ber. Masse
C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>1</sub>	-0.6	300.2233
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub>	2.5	300.2202
*C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> Si <sub>1</sub>	-4.6	300.2273

85

### 6.3. Gas Chromatographic Measurements

#### 6.3.1. Retention Times of Starting Materials and Internal Standards

	Compound name	Retention time
Aryl bromides	2-bromotoluene	6.45 min.
	1-bromo-2-ethylbenzene	7.30 min.
	2-bromo- <i>m</i> -xylene	7.60 min.
	1-bromo-2-isopropylbenzene	7.86 min.
	bromomesitylene	8.63 min.
	2-bromo-1,3,5-triethylbenzene	10.61 min.
	2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene	11.26 min.
Internal standards	dibenzofuran	11.14 min.
	mesitylene	5.58 min
Alkynes	trimethylsilylacetylene (TMSA)	2.51 min
	phenylacetylene <b>2</b>	4.69 min.
	2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene <b>45</b>	7.80 min.
	2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene <b>46</b>	9.78 min.
	2-ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene <b>47</b>	10.45 min.

Table 6-1 – Retention times for starting materials and internal standards used in the steric series.



### 6.3.2. Retention Times in the Phenylacetylene Series

SONOGASHIRA cross-coupling product	Retention time
2-bromotoluene / <b>2</b>	12.61 min.
1-bromo-2-ethylbenzene / <b>2</b>	12.95 min.
2-bromo- <i>m</i> -xylene / <b>2</b>	13.06 min.
1-bromo-2-isopropylbenzene / <b>2</b>	13.14 min.
bromomesitylene / <b>2</b>	13.22 min.
2-bromo-1,3,5-triethylbenzene/ <b>2</b>	14.48 min.
2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / <b>2</b>	14.60 min.

Table 6-2 – Retention times for SONOGASHIRA cross-coupling products in the phenylacetylene (**2**) series.

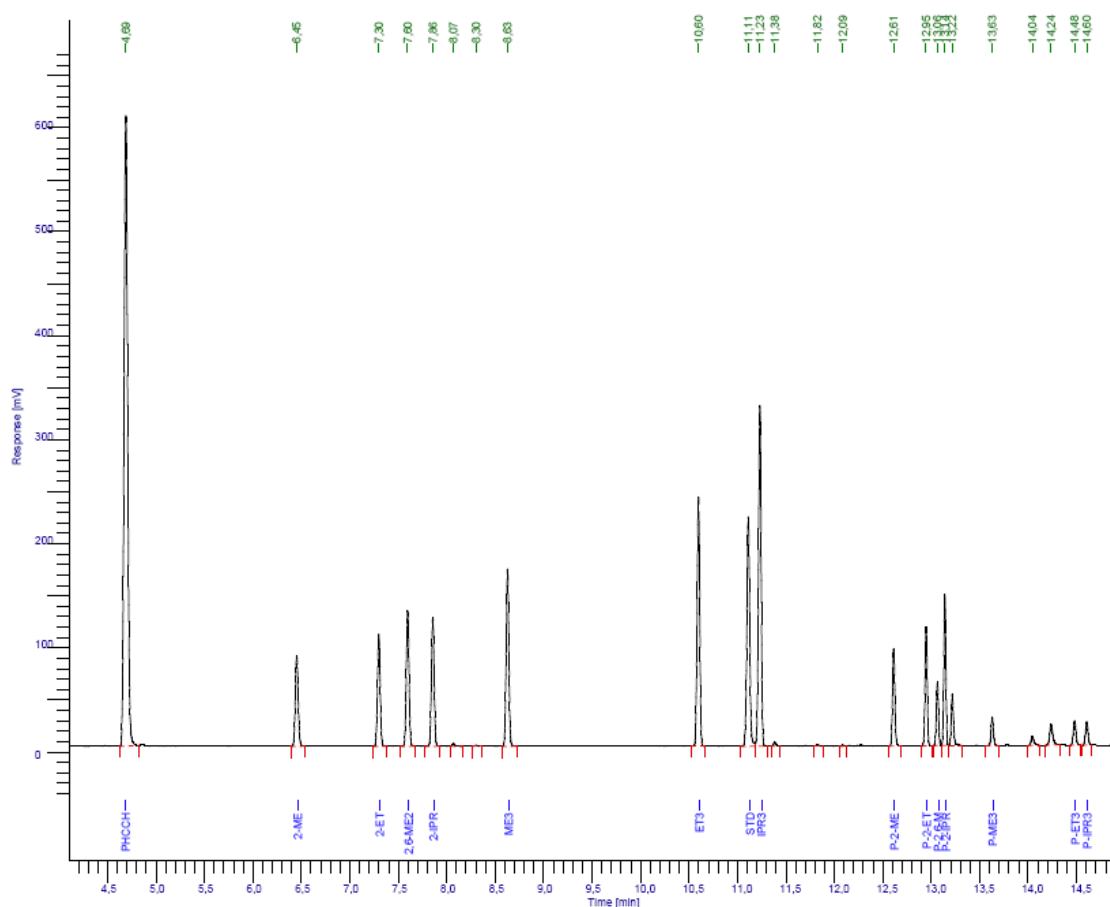


Figure 6.1 – Representative Chromatogram in the screening reactions with phenylacetylene (**2**).

### 6.3.3. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene Series

SONOGASHIRA cross-coupling product	Retention time
2-bromotoluene / <b>45</b>	14.23 min.
1-bromo-2-ethylbenzene / <b>45</b>	14.54 min.
2-bromo- <i>m</i> -xylene / <b>45</b>	14.70 min.
1-bromo-2-isopropylbenzene / <b>45</b>	14.86 min.
bromomesitylene / <b>45</b>	15.55 min.
2-bromo-1,3,5-triethylbenzene/ <b>45</b>	16.47 min.
2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / <b>45</b>	16.58 min.

Table 6-3 – Retention times for SONOGASHIRA cross-coupling products in the 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene (**45**) series.

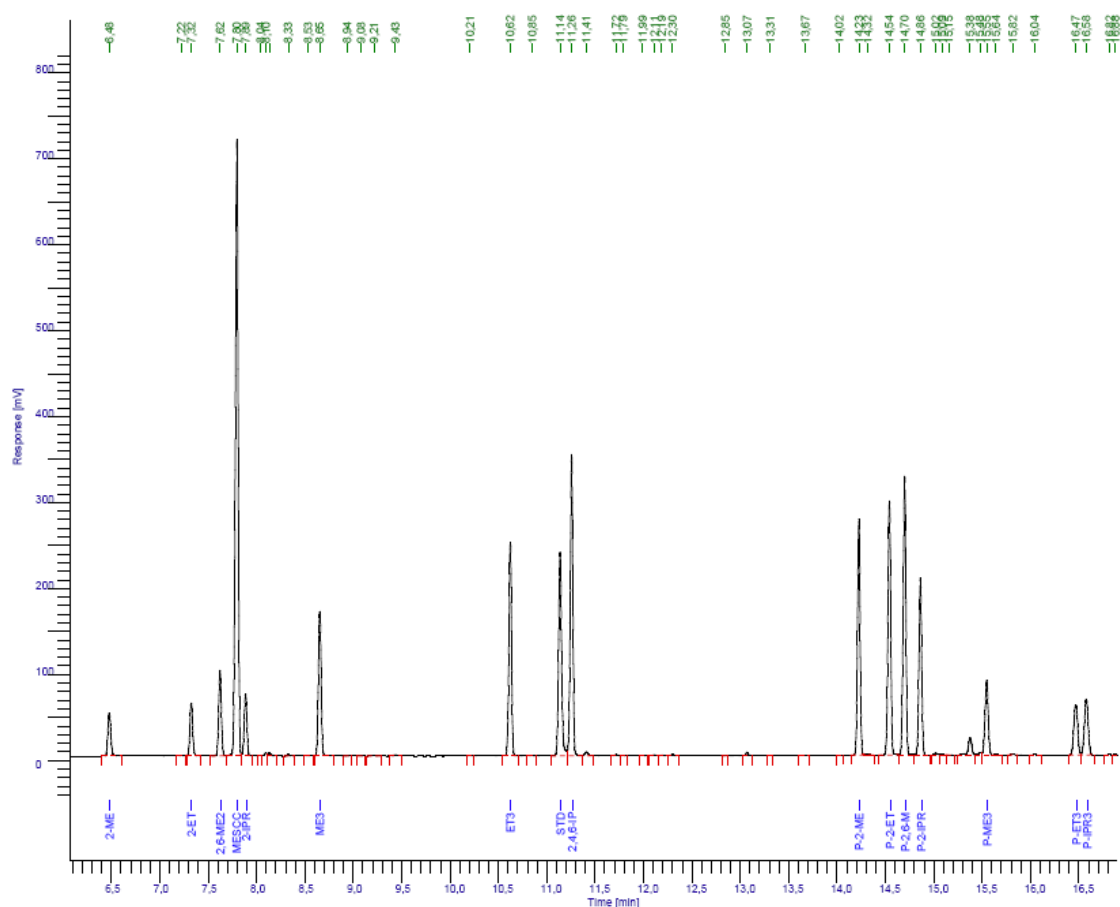


Figure 6.2 – Representative chromatogram in the screening reactions with 2-ethynyl-1,3,5-trimethylbenzene (**45**).

### 6.3.4. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-triethylbenzene Series

SONOGASHIRA cross-coupling product	Retention time
2-bromotoluene / <b>46</b>	15.12 min.
1-bromo-2-ethylbenzene / <b>46</b>	15.46 min.
2-bromo- <i>m</i> -xylene / <b>46</b>	15.59 min.
1-bromo-2-isopropylbenzene / <b>46</b>	15.80 min.
bromomesitylene / <b>46</b>	16.57 min.
2-bromo-1,3,5-triethylbenzene/ <b>46</b>	17.45 min.
2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / <b>46</b>	17.62 min.

Table 6-4 – Retention times for SONOGASHIRA cross-coupling products in the 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene (**46**) series.

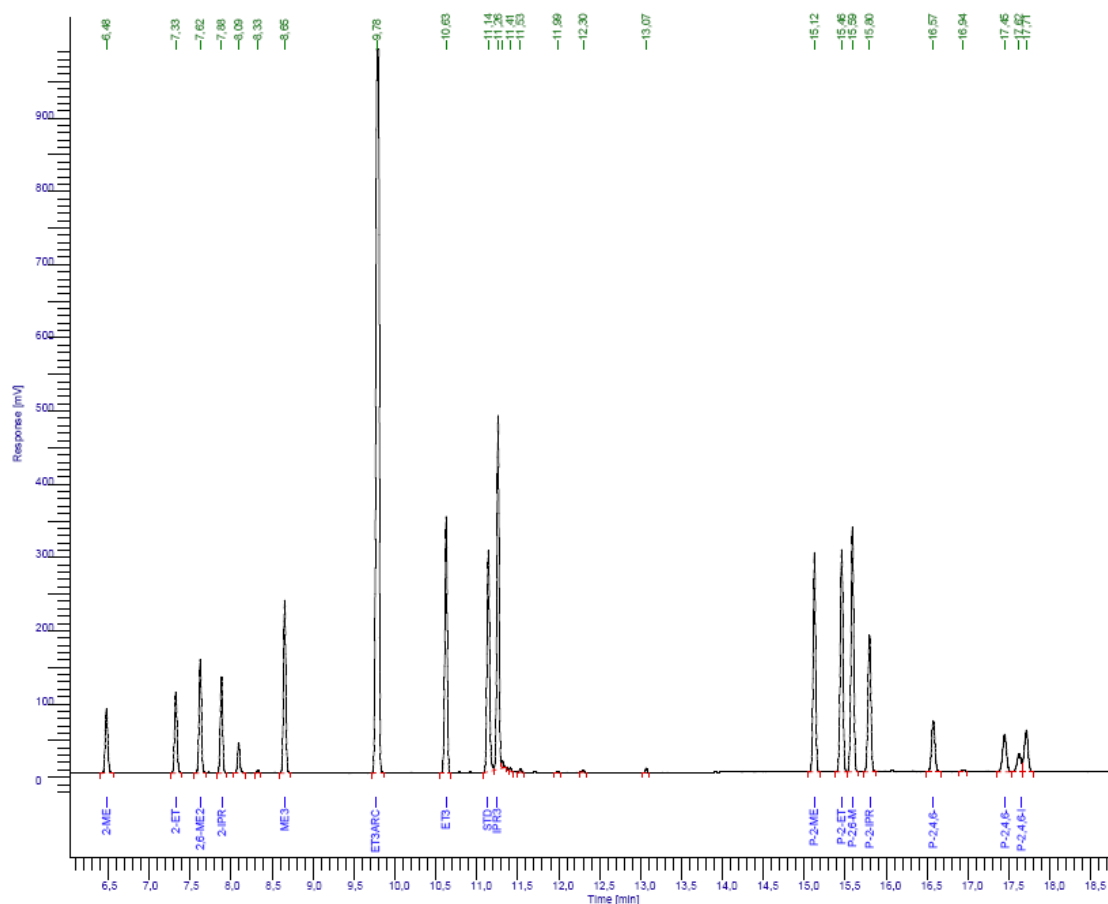


Figure 6.3 – Representative chromatogram in the screening reactions with 2-ethynyl-1,3,5-triethylbenzene (**46**).

### 6.3.5. Retention Times in the 2-Ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene Series

SONOGASHIRA cross-coupling product	Retention time
2-bromotoluene / <b>47</b>	19.23 min.
1-bromo-2-ethylbenzene / <b>47</b>	20.26 min.
2-bromo- <i>m</i> -xylene / <b>47</b>	20.60 min.
1-bromo-2-isopropylbenzene / <b>47</b>	21.19 min.
bromomesitylene / <b>47</b>	23.09 min.
2-bromo-1,3,5-triethylbenzene/ <b>47</b>	24.04 min.
2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / <b>47</b>	24.40 min.

Table 6-5 – Retention times for SONOGASHIRA cross-coupling products in the 2-ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene (**47**) series.

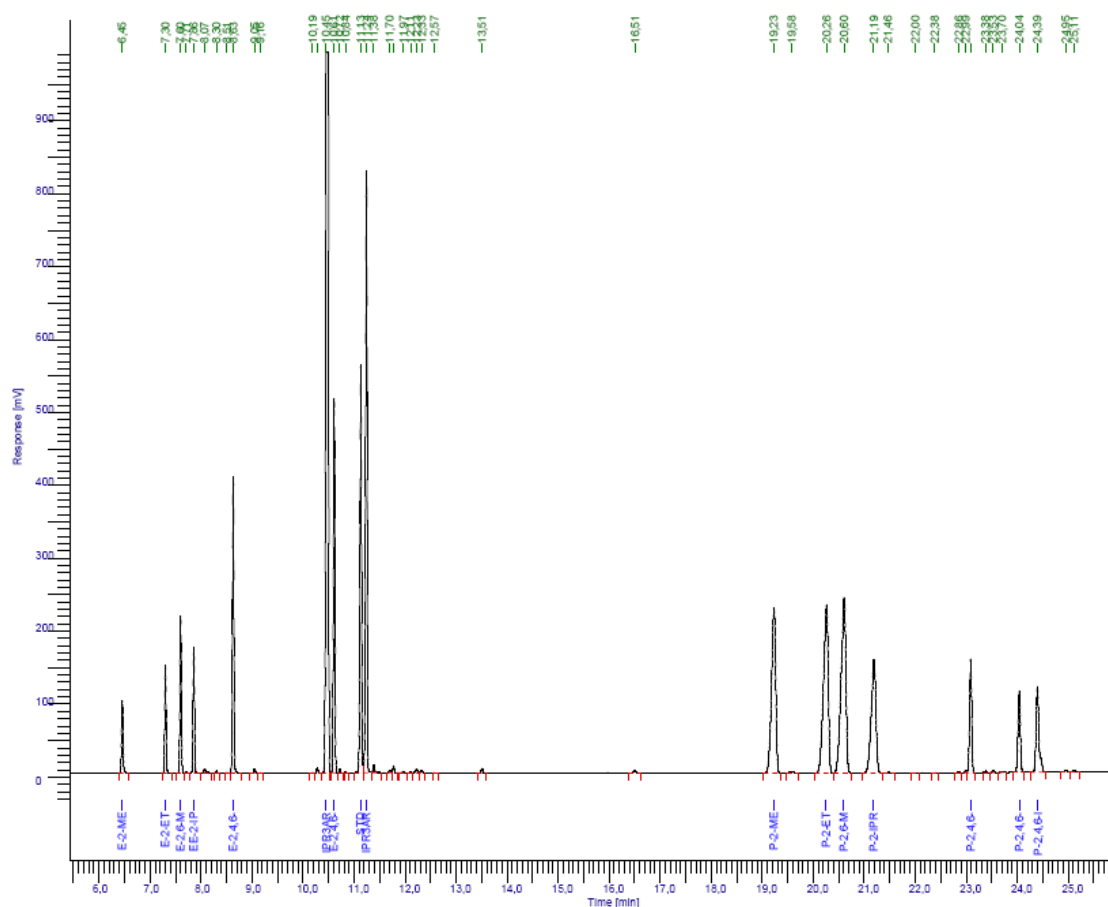


Figure 6.4 – Representative chromatogram in the screening reactions with 2-ethynyl-1,3,5-triisopropylbenzene (**47**).

### 6.3.6. Retention Times in the Trimethylsilylacetylene Series

SONOGASHIRA cross-coupling product	Retention time
2-bromotoluene / TMSA	8.69 min.
1-bromo-2-ethylbenzene / TMSA	9.21 min.
2-bromo- <i>m</i> -xylene / TMSA	9.39 min.
1-bromo-2-isopropylbenzene / TMSA	9.51 min.
bromomesitylene / TMSA	10.27 min.
2-bromo-1,3,5-triethylbenzene/ TMSA	11.55 min.
2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / TMSA	11.78 min.

Table 6-6 – Retention times for SONOGASHIRA cross-coupling products in the trimethylsilylacetylene (TMSA) series.

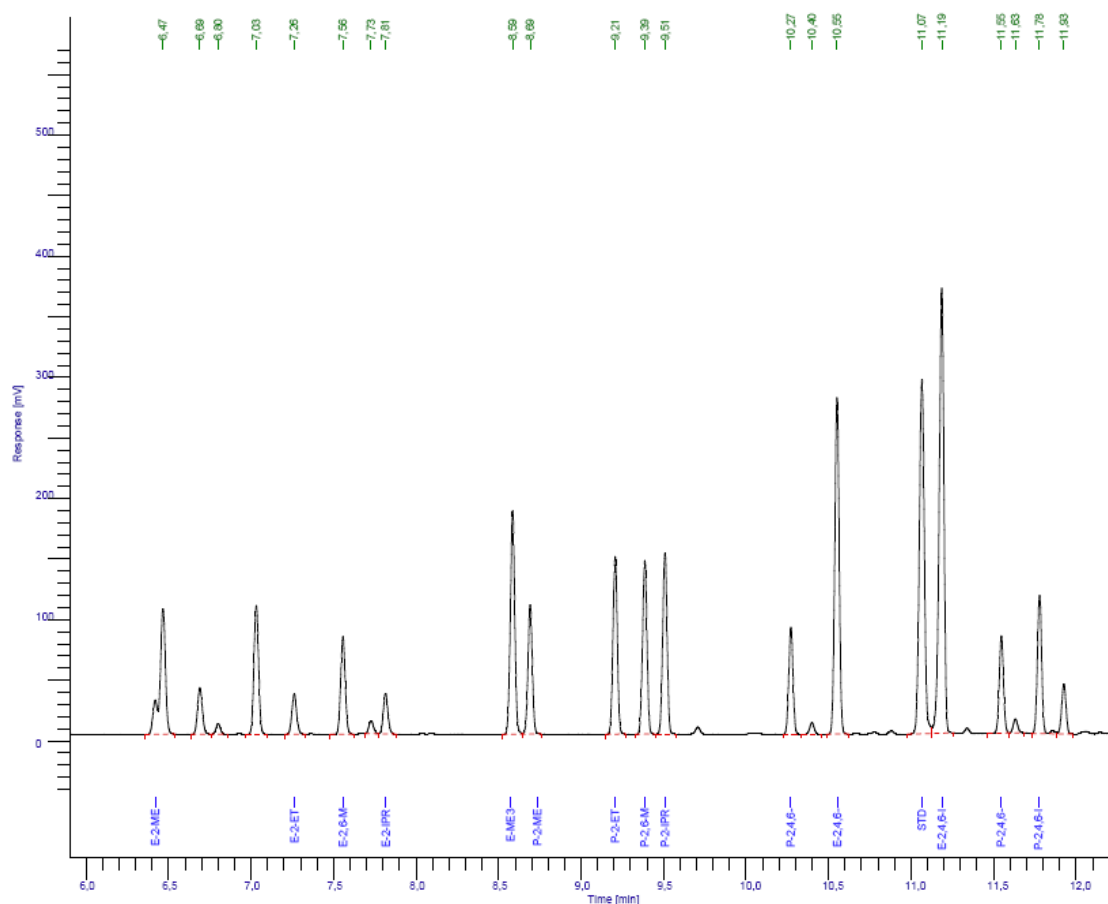


Figure 6.5 – Representative chromatogram in the screening reactions with trimethylsilylacetylene. The peak at 11.07 min. results from dibenzofuran as additional internal standard.

### 6.3.7. Retention Times in the 1-Ethynyl-2-ethylbenzene Series

	Compound name	Retention time
Aryl bromides	2-bromotoluene	2.39 min.
	1-bromo-2-ethylbenzene	4.02 min
	2-bromo- <i>m</i> -xylene	4.23 min.
	1-bromo-2-isopropylbenzene	4.41 min.
	bromomesitylene	5.11 min.
	2-bromo-1,3,5-triethylbenzene	7.56 min.
	2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene	8.49 min.
Alkyne	1-ethynyl-2-ethylbenzene <b>41</b>	3.50 min.
Internal standard	dibenzofuran	8.29 min.
SONOGASHIRA cross-coupling products	2-bromotoluene / <b>41</b>	12.37 min.
	1-bromo-2-ethylbenzene / <b>41</b>	13.06 min.
	2-bromo- <i>m</i> -xylene / <b>41</b>	13.47 min.
	1-bromo-2-isopropylbenzene / <b>41</b>	13.57 min.
	bromomesitylene / <b>41</b>	15.24 min.
	2-bromo-1,3,5-triethylbenzene / <b>41</b>	17.63 min.
	2-bromo-1,3,5-triisopropylbenzene / <b>41</b>	17.72 min.

Table 6-7 – Retention times for starting materials, internal standard and SONOGASHIRA cross-coupling products in the 1-ethynyl-2-ethylbenzene (**41**) series.

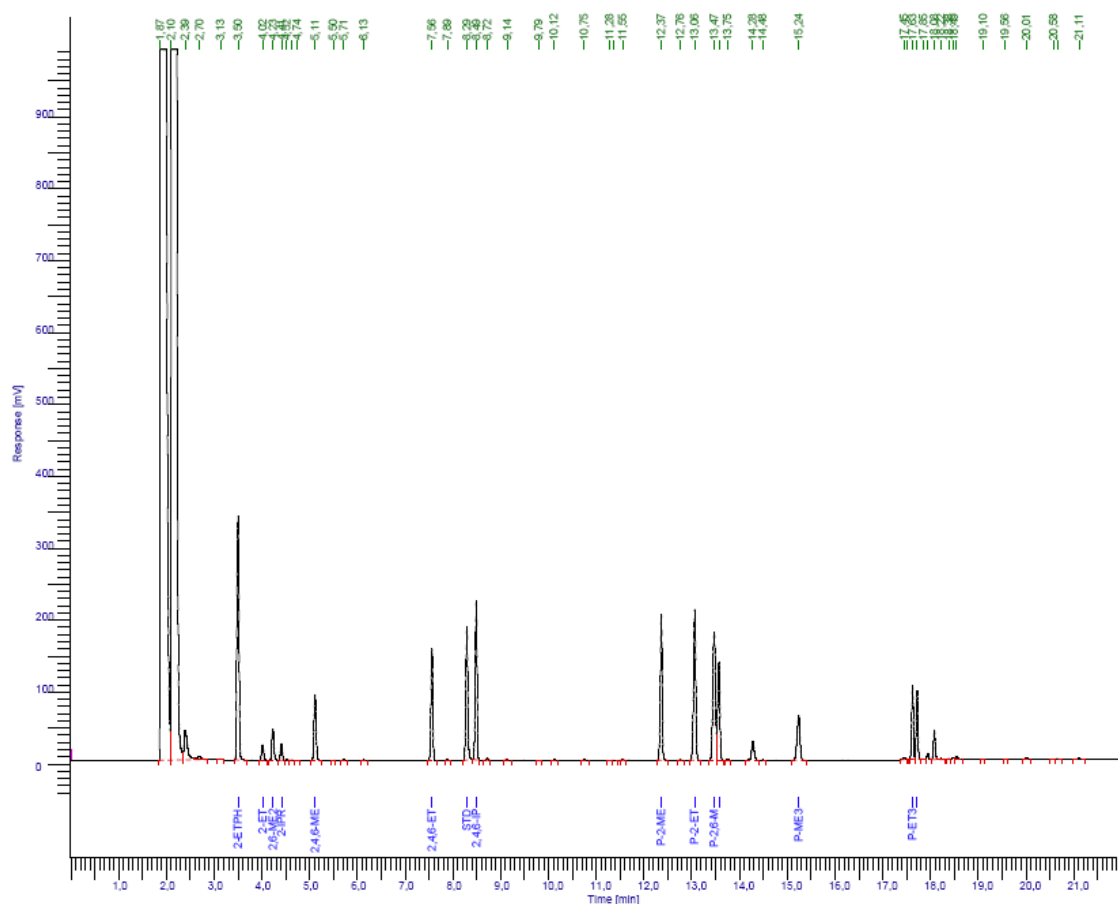


Figure 6.6 – Representative chromatogram in the screening reactions with 1-ethynyl-2-ethylbenzene (**41**).

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström ( $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$ )	eq.	Äquivalente
bzw.	beziehungsweise	G	Freie Enthalpie [J]
c	Konzentration	GC	Gaschromatographie
cod	1,5-Cyclooctadien	GGW	Gleichgewicht
Cy	Cyclohexyl-Gruppe	h	Stunde
δ	Chemische Verschiebung [ppm]	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
d	Abstand	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
dba	Dibenzylidenaceton	Hrsg.	Herausgeber
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Int	Intermediat
DFT	Dichtefunktionaltheorie	<i>i</i> Pr	Isopropyl-Gruppe
$d_f$	Filmdicke [ $\mu\text{m}$ ]	IR	Infrarot
d.h.	das heißt	J	Kopplungskonstante [Hz]
$D_i$	Differenzierung	k	Geschwindigkeitskonstante [ $\text{min}^{-1}$ ]
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid	K	Komplex
DiPPF	1,1'-Bis(diisopropylphosphino)-ferrocen	$K_{\text{eq}}$	Gleichgewichtskonstante
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	L	Ligand
DMS	Dimethylsulfid	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMSO	Dimethylsulfoxid	M	Metallatom/-zentrum
dpe	1,2-Diphosphinoethan	Me	Methyl-Gruppe
DTBNpP	Di- <i>tert.</i> -butylneopentylphosphin	MesCCH	Mesitylacetylen
$E_A$	Aktivierungsenergie [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ]	m	Steigung
$E_{\text{ar}}$	Aryleffekt	min	Minute
EE	Ethylacetat	mL	Milliliter
E-Faktor	Environmental Factor	$\mu\text{L}$	Mikroliter
EI	Elektronenstoßionisation	mp	Melting point
ESI-MS	Electrospray Ionisation Mass Spectrometry	Ms	Mesylat
Et	Ethyl-Gruppe	MS	Massenspektrometrie
		<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl-Gruppe
		N	Anzahl



Nf	Nonaflat	<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl-Gruppe
NHC	<i>N</i> -Heterocyclische Carbene	TEP	TOLMAN Electronic Parameter [cm <sup>-1</sup> ]
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Tf	Triflat
N <sub>theo</sub>	Anzahl theoretischer Trennstufen	THF	Tetrahydrofuran
PA	1,3,5,7-Tetramethyl-2,4,8-trioxa-6-phospha-adamantan	TLC	Dünnschichtchromatographie
PAP	2-Phosphino- <i>N</i> -arylpyrrole	TMDS	Tetramethyldisiloxan
PhCCH	Phenylacetylen	TMS	Trimethylsilyl-Gruppe
PhI	Iodbenzol	TMSA	Trimethylsilylacetylen
P <sub>n,n</sub>	Untersuchungsparameter	TNpP	Trineopentylphosphin
π <sub>p</sub>	π-Akzeptorcharakter	TOF	Turn Over Frequency [h <sup>-1</sup> ]
ppm	parts per million	TON	Turn Over Number
PR <sub>3</sub>	trisubstituierte(s) Phosphine(e)	Ts	Tosylat
QALE	Quantitative Analysis of Ligand Effects	USP	United States Pharamcopeia
r	Radius	UV	Ultraviolett
r <sub>ArX</sub>	Reaktionsgeschwindigkeit [h <sup>-1</sup> ]	ν	Schwingungsfrequenz [cm <sup>-1</sup> ]
R	organischer Rest	V	Volumen
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß	%V <sub>Bur</sub>	Buried Volume [%]
RT	Raumtemperatur	Vis	Sichtbar
s	Sekunde	v/v	Volumenanteil
SambVca	Salerno molecular buried Volume calculation	X	Abgangsgruppe/Halogen
S <sup>‡</sup>	Aktivierungsentropie [J·K <sup>-1</sup> ]	χ	Donorfähigkeit
SHOP	Shell Higher Olefin Process		
S <sub>p</sub>	Selektivität		
SR <sub>i</sub>	Summenreaktivität		
T	Temperatur [°C]		
θ	TOLMAN-Kegelwinkel [°]		
TBDNpP	<i>tert.</i> -Butyl-di-neopentylphosphin		

---

## Literaturverzeichnis

---

- [1] B. Cornils, W. A. Herrmann (Hrsg.) in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2002**.
- [2] W. Ostwald, *Z. phys. Chem.* **1894**, 15, 705.
- [3] M. Appl in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, "Ammonia", Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- [4] a) The Nobel Prize in Chemistry 1918. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 3 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1918/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1918/)>. b) The Nobel Prize in Chemistry 1931. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 4 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1931/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1931/)>. c) The Nobel Prize in Chemistry 2007. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 4 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2007/index.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2007/index.html)>.
- [5] A. Mittasch in *Geschichte der Ammoniak-Synthese*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim **1951**.
- [6] a) G. Ertl, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1980**, 21, 201. b) G. Ertl, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3578.
- [7] a) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1588. b) E. Wiebus, B. Cornils, *Chemie Ingenieur Technik*, **1994**, 66, 916.
- [8] M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, H. Hofmann, U. Onken, A. Renken in *Technische Chemie*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- [9] a) K. Weissmehl, H.-J. Arpe in *Industrial Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> edition, VCH publishers, New York, NY **1997**. b) B. Cornils, W. A. Herrmann in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, Second, Completely Revised and Enlarged Ed., Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
- [10] a) R. A. Sheldon, I. Arends and U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim **2007**. b) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352. c) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273.
- [11] European Medicines Agency, *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents* **2008**, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000.
- [12] The United States Pharmacopeial Convention, <232> *Elemental Impurities - Limits* **2013**, RB 1-Feb-2013.
- [13] The United States Pharmacopeial Convention, <233> *Elemental Impurities - Procedures* **2013**, RB 1-Feb-2013.

- 
- [14] a) The Nobel Prize in Chemistry 2001. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 5 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/)>. b) The Nobel Prize in Chemistry 2005. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 5 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2005/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/)>. c) The Nobel Prize in Chemistry 2010. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 5 Nov 2013. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/)>.
- [15] F. Diederich, P. J. Stang (Hrsg.) in *Metal catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York **1998**.
- [16] M. Beller, C. Bolm (Hrsg.) in *Transition Metals for Organic Synthesis Vol. 1 and 2*, VCH, Weinheim **1998**.
- [17] L. S. Hegedus in *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, 1. Aufl., VCH, Weinheim **1995**.
- [18] A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, 19, 101.
- [19] M. F. Lipton, M. A. Mauragis, M. T. Maloney, M. F. Veley, D. W. VanDerBor, J. J. Newby, R. B. Appell, E. D. Daus, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 385.
- [20] H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1583.
- [21] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.
- [22] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651.
- [23] K. Köhler, W. Kleist, S. S. Pröckl, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1876.
- [24] N. T. S. Phan, M. V. D. Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609.
- [25] M. B. Thathagar, J. E. t. Elshof, G. Rothenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2886.
- [26] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 689, 4055.
- [27] A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308.
- [28] J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527.
- [29] M. Catellani, E. Motti, F. Faccini, R. Ferracioli, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1243.
- [30] W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.
- [31] E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239.
- [32] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366.
- [33] E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768.
- [34] O. Kühn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 592.

- [35] a) A. Streitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosover in *Organische Chemie*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **1994**. b) V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, Springer, Berlin **1999**.
- [36] C. Najera, R. Chinchilla, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- [37] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375.
- [38] C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.
- [39] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- [40] M. T. Chicote, M. G. Green, J. L. Spencer, F. G. A. Stone, J. Vicente, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 536.
- [41] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- [42] L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2005**, *24*, 2398.
- [43] K. L. Vikse, M. A. Henderson, A. G. Oliver, J. S. McIndoe, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7412.
- [44] J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.
- [45] K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123.
- [46] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.
- [47] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369.
- [48] G. C. Lloyd-Jones, *Angewandte Chemie* **2002**, *112*, 995.
- [49] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- [50] A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759.
- [51] H. Clavier, A. Correa, L. Cavallo, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1767.
- [52] F. Ragone, A. Poater, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4249.
- [53] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 841.
- [54] W. Strohmeier, F.-J. Müller, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2812.
- [55] C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *9*, 2953.
- [56] A. R. Chianese, X. Li, M. C. Janzen, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2003**, *22*, 1663.
- [57] S. Leuthäusser, D. Schwarz, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7195.
- [58] K. Denk, P. Sirsch, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 219.
- [59] W. A. Herrmann, J. Schütz, G. D. Frey, E. Herdtweck, *Organometallics* **2006**, *25*, 2437.

- 
- [60] A. Fürstner, M. Alcarazo, H. Krause, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676.
- [61] S. Wolf, H. Plenio, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1487.
- [62] M. M. Rahman, H. Y. Liu, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1987**, *6*, 650.
- [63] M. M. Rahman, H. Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, *8*, 1.
- [64] K. Eriks, W. P. Giering, H. Y. Liu, A. Prock, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1759.
- [65] H. Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1990**, *9*, 1758.
- [66] A. L. Fernandez, M. R. Wilson, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **2001**, *20*, 3429.
- [67] M. R. Wilson, A. Prock, W. P. Giering, A. L. Fernandez, C. M. Haar, S. P. Nolan, B. M. Foxman, *Organometallics* **2002**, *21*, 2758.
- [68] A. L. Fernandez, T. Y. Lee, C. Reyes, A. Prock, W. P. Giering, C. M. Haar, S. P. Nolan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1999**, 2631.
- [69] A. L. Fernandez, C. Reyes, T. Y. Lee, A. Prock, W. P. Giering, C. M. Haar, S. P. Nolan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **2000**, 1349.
- [70] M. R. Wilson, D. C. Woska, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1993**, *12*, 1742.
- [71] B. A. Lorschach, D. M. Bennett, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1995**, *14*, 869.
- [72] D. Woska, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **2000**, *19*, 4629.
- [73] L. Perrin, E. Clot, O. Eisenstein, J. Loch, R. H. Crabtree, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5806.
- [74] K. D. Cooney, T. R. Cundari, N. W. Hoffman, K. A. Pittard, M. D. Temple, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4318.
- [75] O. Kühn, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 693.
- [76] N. Bresciani-Pahor, L. Randaccio, P. J. Toscano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1559.
- [77] M. J. Wovkulich, J. L. Atwood, L. Canada, J. D. Atwood, *Organometallics* **1985**, *4*, 867.
- [78] H.-Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1990**, *9*, 1758.
- [79] O. Gonzalez-Blanco, V. Branchadell, *Organometallics* **1997**, *16*, 5556.
- [80] a) J. Svara, N. Weferling, T. Hofmann in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, "Phosphorus Compounds, Organic", Wiley-VCH, Weinheim **2006**. b) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- [81] M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397.
- [82] A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synthesis* **2004**, *6*, 935.
- [83] Y. Li, S. Das, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9727.

- [84] a) M. Stankevic, K. M. Pietrusiewicz, *Synlett* **2003**, 1012. b) C. A. Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, M. Hrapchak, B. Latli, H. Lee, P. Sabila, A. Saha, M. Sarvestani, S. Shen, R. Varsolona, X. Wei, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4277. c) C. Petit, A. Favre-Réguillon, G. Mignani, M. Lemaire, *Green Chem.* **2010**, 12, 326.
- [85] J.H. Downing, M.B. Smith in *Comprehensive Coordination Chemistry II, "Phosphorus Ligands"*, Elsevier Science & Technology Ltd., Oxford **2003**.
- [86] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.
- [87] M. Ohff, J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis* **1998**, 1391.
- [88] D. Laurenti, M. Feuerstein, G. Pèpe, H. Doucet, M. Santelli, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1633.
- [89] H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* 2006, 13, **2001**.
- [90] M. M. Rauhut, H. A. Currier, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4626.
- [91] S. A. Buckler, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3093.
- [92] H. D. Burkett, W. E. Hill, S. D. Worley, *Phosphorus and Sulfur* **1984**, 20, 169.
- [93] S. Tsuji, M. Kondo, K. Ishiguro, Y. Sawaki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5055.
- [94] D. G. Ho, R. Gao, J. Celaje, H.-Y. Chung, M. Selke, *Science* **2003**, 302, 259.
- [95] K. Nahm, Y. L., Jeffrey D. Evanseck, K. N. Houk, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4879.
- [96] R. Gao, D. G. Ho, T. Dong, D. Khuu, N. Franco, O. Sezer, M. Selke, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3719.
- [97] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5096.
- [98] L. L. Hill, J. M. Smith, W. S. Brown, L. R. Moore, P. Guevera, E. S. Pair, J. Porter, J. Chou, C. J. Wolterman, R. Craciun, D. A. Dixon, K. H. Shaughnessy, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6920.
- [99] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.
- [100] L. J. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253.
- [101] a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163. b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.
- [102] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- [103] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.
- [104] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084.
- [105] M. Alami, F. Ferri, Y. Gaslain, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 57.
- [106] D. A. Dickman, Y.-Y. Ku, H. E. Morton, S. R. Chemburkar, H. H. Patel, A. Thomas, D. J. Plata, D. P. Sawick, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8(11), 1791.

- 
- [107] J. J. Conde, W. Mendelson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 811.
- [108] J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 383.
- [109] S. Frigoli, C. Fuganti, L. Malpezzi, S. Serra, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 646-650.
- [110] F. F. Wagner, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8673-8675.
- [111] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [112] G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011.
- [113] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13978.
- [114] H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3332-3335.
- [115] M. R. an der Heiden, *Studien zur katalytischen Aktivität von Palladium-Komplexen in Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen*, Dissertation Technische Universität Darmstadt, **2006**.
- [116] M. an der Heiden, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2007**, 972.
- [117] M. R. an der Heiden, H. Plenio, S. Immel, E. Burello, G. Rothenberg, H. C. J. Hoefsloot, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2857.
- [118] C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 410.
- [119] U. Létinois-Halbes, P. Pale, S. J. Berger, *Org. Chem.* **2005**, 70, 9185.
- [120] P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale, *New J. Chem.* **2004**, 28, 12.
- [121] J. F. Fauvarque, F. Pflüger, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419.
- [122] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
- [123] T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367.
- [124] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
- [125] M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2861.
- [126] E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1760.
- [127] F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944.
- [128] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8141.
- [129] F. M. Bickelhaupt, T. Ziegler, P. v. R. Schleyer, *Organometallics* **1995**, 14, 2288.
- [130] A. Sundermann, O. Uzan, J. M. L. Martin, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1703.
- [131] R. J. Kulawiec, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 99, 89.
- [132] M. Ahlquist, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2006**, 25, 2066.



- 
- [133] A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944.
- [134] A. Jutand, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565.
- [135] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *20*, 855.
- [136] I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036.
- [137] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, *14*, 3030.
- [138] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 3534.
- [139] Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1395.
- [140] A. Tougeriti, S. Négri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666.
- [141] Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586.
- [142] M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.
- [143] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.
- [144] R. G. Heidenreich, K. Kölher, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Synlett* **2002**, 1118.
- [145] T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691.
- [146] M. Pal, K. Parasuraman, S. Gupta, K. R. Yeleswarapu, *Synlett* **2002**, 1976.
- [147] N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653.
- [148] A. Köllhofer, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295.
- [149] A. Jutand, S. Négri, A. Principaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 631.
- [150] A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1416.
- [151] A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.
- [152] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
- [153] M. Pal, K. Parasuraman, S. Gupta, K. R. Yeleswarapu, *Synlett* **2002**, *14*, 1976.
- [154] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer D. L. Huges, *Org. Lett.* **2002**, *5*, 4191.
- [155] J-H. Li, X-D. Zhang, Y.-X. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4256.
- [156] J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, V. V. Ivanov, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473.
- [157] M. Beaupérin, A. Job, H. Cattey, S. Royer, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Organometallics* **2010**, *29*, 2815.
- [158] D. Méry, K. Heuze, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2003**, 1934.
- [159] A. Mori, J. Kawashima, T. Shimada, M. Suguro, K. Hirabayshi, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935.



- 
- [160] P. Li, L. Wang, *Synlett* **2006**, 14, 2261.
- [161] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978.
- [162] K. L. Vikse, Z. Ahmadi, C. C. Manning, D. A. Harrington, J. S. McIndoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8304.
- [163] J. J. Low, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6115.
- [164] K. Tatsumi, R. Hoffman, A. Yamamoto, J. K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1857.
- [165] J. J. Low, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6928.
- [166] J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936.
- [167] A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933.
- [168] A. Moravskiy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4182.
- [169] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4708.
- [170] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8232.
- [171] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, 23, 3398.
- [172] G. Mann, D. Barañano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9205.
- [173] M. K. Loar, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4174.
- [174] M. Yamashita, J. V. Cuevas Vicario, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16347.
- [175] S. Shekhar, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13016.
- [176] A. N. Tischler, T. J. Lanza, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1653.
- [177] C.-S. Kim, K. C. Russell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229.
- [178] R. Brückner in *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 1. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; Berlin; Oxford **1996**.
- [179] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- [180] M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1386.
- [181] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.
- [182] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.
- [183] H. Hoffmann, R. Schellenbeck, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 692.
- [184] S. Maehara, H. Iwazaki (Hokko Chemical Industry Co., Ltd., Japan), *WO 2003066643 A1*, **2003**.
- [185] F. Rampf, H.-C. Militzer (Bayer Aktiengesellschaft, Germany), *EP 1354886 A1*, **2003**.

- 
- [186] M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2004**, 8, 1281.
- [187] J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, 81, 141.
- [188] J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 102, 211.
- [189] G. Adjabeng, T. Brenstrum, J. Wilson, C. Frampton, A. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *Org. Lett.* **2003**, 5, 953.
- [190] G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5082.
- [191] T. Brenstrum, J. Clattenburg, J. Britten, S. Zavorine, J. Dyck, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *Org. Lett.* **2006**, 8, 103.
- [192] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2701.
- [193] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Green Chem.* **2008**, 10, 563.
- [194] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Organometallics* **2007**, 26, 2758.
- [195] A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 38.
- [196] N. Schwarz, A. Tillack, K. Alex, I. A. Sayyed, R. Jackstell, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2897.
- [197] M. Beller, A. Zapf, M. Riermeier, *Spec. Chem. Magazine* **2004**, 24, 22.
- [198] C. Torborg, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Sus. Chem.* **2008**, 1, 91.
- [199] C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2795.
- [200] C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059.
- [201] P. Y. Choy, W. K. Chow, C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9982.
- [202] E. Negishi, A. O. King, W. L. Klima, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2526.
- [203] R. C. Fuson, J. Corse, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2063.
- [204] G. M. Whitesides, M. Eisenhut, W. M. Bunting, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5398.
- [205] X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality* **1998**, 10, 120.
- [206] T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 737.
- [207] P. J. Baugh (Hrsg.) in *Gas Chromatography - A Practical Approach*, 1.Ed., Oxford University Press, Oxford **1993**.
- [208] C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, Y. Medjour, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 366.
- [209] B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, A. E. Harms, G. Ruhter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 698.
- [210] M. Ishikawa, J. Ohshita, Y. Ito, A. Minato, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, C58.

- 
- [211] W. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.
- [212] M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11107.
- [213] I. J. S. Fairlamb, P. S. Bäuerlein, L. R. Marrison, J. M. Dickinson, *Chem. Commun.* **2003**, 632.
- [214] J. M. Lynam, T. D. Nixon, A. C. Whitwood, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3103.
- [215] C. Yang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 591.
- [216] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.
- [217] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.
- [218] C. Hansch, A. Leo, S. R. Heller (Ed.) in *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington, DC **1995**.
- [219] T. W. Greene, P. G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, John Wiley and Sons, Inc., New York **1999**.
- [220] P. R. Serwinski, P. M. Lahti, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2099.
- [221] L. Bonardi, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2183.
- [222] M. S. Wong, J.-F. Nicoud, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6113.
- [223] P. Fristrup, S. L. Quement, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2004**, 23, 6160.
- [224] D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3049.
- [225] T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenäs, J. Mårtensson, *Organometallics* **2008**, 27, 2490.
- [226] M. Pérez-Rodríguez, A. A. C. Braga, M. Garcia-Melchior, M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, G. Ujaque, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. Maseras, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3650.
- [227] J. Choudhury, S. Podder, S. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6162.
- [228] S. Leuthäuser, *Donoreigenschaften elektronisch variierter N-Heterocyclischer Carbene*, Dissertation Technische Universität Darmstadt, **2007**.
- [229] F. Eisenträger, A. Göthlich, I. Gruber, H. Heiss, C. A. Kiener, C. Krüger, J. U. Notheis, F. Rominger, G. Scherhag, M. Schultz, B. F. Straub, M. A. O. Volland, P. Hofmann, *New J. Chem.* **2003**, 27, 540.
- [230] S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 789.
- [231] J. R. Goerlich, J.-V. Weiss, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 66, 223.
- [232] S. E. Denmark, N. S. Werner, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4596.

- [233] a) GURAM et al. recently synthesized the Pd-complexes of **L36**. However, the spectroscopic data of **L36**·HBF<sub>4</sub> have hitherto not been described. b) A. S. Guram, A. O. King, J. G. Allen, X. Wang, L. B. Schenkel, J. Chan, E. E. Bunel, M. M. Faul, R. D. Larsen, M. J. Martinelli, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1787. c) A. S. Guram, A. O. King, J. G. Allen, X. Wang, L. B. Schenkel, J. Chan, E. E. Bunel, M. M. Faul, R. D. Larsen, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5104.
- [234] a) STRADIOTTO et al. recently presented the spectroscopic data of **L37**. Apart from the characteristic PH-coupling of the respective phosphonium salt and an additional resonance of the amine bound proton, the spectroscopic data of **L37**·2HBF<sub>4</sub> agree with the NMR data provided by STRADIOTTO et al. within measurement accuracy. b) R. J. Lundgren, A. Sappong-Kumankumah, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1983.
- [235] A. Koumbis, C. Kyzas, A. Savva, A. Varvoglis, *Molecules* **2005**, 10, 1340.
- [236] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schewtlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld in *Organikum, "Elektrophile und nucleophile Substitution an Aromaten"*, 19. bearb. und erw. Aufl., Johann Ambrosius Barth, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig; Berlin; Heidelberg **1993**.
- [237] J. Lindh, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7733.
- [238] D. T. Hog, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5047.
- [239] K. Ishihara, J. Kobayashi, K. Nakano, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *Chirality* **2003**, 15, 135.
- [240] J. Bouffard, B. K. Keitz, R. Tonner, G. Guisado-Barrios, G. Frenking, R. H. Grubbs, G. Bertrand, *Organometallics* **2011**, 30, 2617.
- [241] R. J. Rahaim Jr., J. T. Shaw, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2912.
- [242] A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841.
- [243] L. F. Tietze, C. A. Vock, I. K. Krimmelbein, J. M. Wiegand, L. Nacke, T. Ramachandar, K. M. D. Islam, C. Gatz, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3670.
- [244] N. Leventis, A.-M. M. Rawashdeh, I. A. Elder, J. Yang, A. Dass, C. Sotiriou-Leventis, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 1493.
- [245] J. Clayden, J. H. Pink, N. Westlund, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 901.
- [246] T. Muraki, H. Togo, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2883.
- [247] S. M. Maji, S. Murarka, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3878.
- [248] A. Komáromi, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 7294.
- [249] K. Park, G. Bae, J. Moon, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6244.

---

[250] J. Panda, P. R. Virkler, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1804.

---

Marc Schilz  
Wienerstrasse 78 A  
64287 Darmstadt

Darmstadt, den 21.02.2014

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Marc Schilz

---

Marc Schilz  
Wienerstrasse 78 A  
64287 Darmstadt

Darmstadt, den 21.02.2014

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Marc Schilz

---

## Lebenslauf

---

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.